

Synthese und Konformationsanalyse von
Dioxanylmethanen

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps–Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Thomas Trieselmann

aus Hannover

Marburg/Lahn 1999

Vom Fachbereich Chemie der Philipps–Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 17.11.1999

Erstgutachter: Prof. Dr. R.W. Hoffmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. T. Bach

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.1999

Für meine Eltern und Anne

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Oktober 1996 bis November 1999 unter der Leitung von Prof. Dr. R.W. Hoffmann am Fachbereich Chemie der Philipps–Universität Marburg/Lahn.

Herrn Prof. Dr. R.W. Hoffmann möchte ich an dieser Stelle für die ausgezeichnete Betreuung und seine stets wohlwollende Unterstützung danken.

Den Mitarbeitern der Service-Abteilungen des Fachbereichs insbesondere der NMR-Abteilung um Dr. R. Gschwind danke ich für ihre Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe und den Kollegiaten des Graduierten-Kollegs "metallorganische Chemie" danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die anregenden Diskussionen.

Mein besonderer Dank gilt Trixi Brandl und Henner Knust für ihre ständige Hilfsbereitschaft und das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskripts.

Meinen Vertiefungsstudenten Berit Krauter, Sven Holland und Andre Hebel danke ich für ihre engagierte Mitarbeit.

Dem Graduierten-Kolleg "metallorganische Chemie" und der Volkswagen-Stiftung danke ich für die finanzielle Unterstützung.

I. Theoretischer Teil

*
—

1. Einleitung

*
—

2. Aufgabenstellung

*
—

3. Kraftfeldrechnungen

*
—

3.1. 2,2-Dimethyldioxanylmethane *_

3.2. 2-Phenyldioxanylmethane *_

3.3. Gemischt substituierte Dioxanylmethane *_

4. Synthese der Zielverbindungen

*
—

4.1. Terdioxanylmethane 17, 21 und 23 *_

4.1.1. Retrosynthese *_

4.1.2. Synthese der Terdioxanylmethane 17, 21 und 23 *_

4.2. Quinquedioxanylmethane 19 und 24 *_

4.2.1. Retrosynthese *_

4.2.2. Synthese eines Modellsystems *_

4.2.3. Synthese der Quinquedioxanylmethane 19 und 24 *_

4.3. Quaterdioxanylmethane 18 und 22 *_

4.3.1. Retrosynthese *_

4.3.2. Synthese der Quaterdioxanylmethane 18 und 22 *_

5. Experimentelle Konformationsanalyse

*_

5.1. Ter- und Quinquedioxanylmethane *_

5.1.1. Ter-2,2-Dimethyldioxanylmethan 17 *_

5.1.2. Gemischt substituiertes Terdioxanylmethan 23 *_

5.1.3. Ter-2-(4-Methoxybenzyl)dioxanylmethan 21 *_

5.1.4. Quinque-2,2-dimethyldioxanylmethan 19 *_

5.1.5. Gemischt substituiertes Quinquedioxanylmethan 24 *_

5.2. Quaterdioxanylmethane *_

5.2.1. Quater-2,2-dimethyldioxanylmethan 18 *_

5.2.2. Quater-2-phenyldioxanylmethan 22 *_

5.3. Zusammenfassung der experimentellen Konformationsanalyse *_

6. Zusammenfassung und Ausblick

*_

II. Experimenteller Teil

*_

1. Vorbemerkungen

*_

1.1. Allgemeines *_

1.2. Lösungsmittel und Reagenzien *_

1.3. Metallorganische Reagentien *_

1.4. Weitere Reagenzien *_

1.5. Chromatographie *_

1.6. Kernresonanzspektren *_

1.7. Elementaranalysen * _

1.8. Schmelzpunkte * _

2. Experimente

*
_

2.1. Experimente zur Darstellung der Terdioxanylmethane 17, 21 und 23 * _

2.1.1. K,3-Dimethyl-pentan-2,4-dion (34) * _

2.1.2. I,5-Dibrom-3,3-dimethyl-pentan-2,4-dion (29) * _

2.1.3. (3*R**,5*S**)-5-Bromomethyl-4,4-dimethyltetrahydro-3-furanol (38) * _

2.1.4. L-Benzoyloxybut-1-en (126) * _

2.1.5. K-Benzoyloxy-2-hydroxybutan-1-ol (126) * _

2.1.6. K-Benzoyloxyproanal (47) * _

2.1.7. N-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylhex-1-en (48) * _

2.1.8. M-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-pentanal (45) * _

2.1.9. Methyl (*E*)-7-Benzoyloxy-5-hydroxy-4,4-dimethyl-2-heptenoat (44) * _

2.1.10. Dimethylmalonaldehyd (49) * _

2.1.11. M,5-Dimethyl-1,8-nonadien-4,6-diole (50/51) * _

2.1.12. (4*R**,6*S**)-6-Benzoyloxy-5,5-dimethyl-1,8-nonadien-4-ole (54 und 55) * _

2.1.13. N-Benzoyloxy-5,5-dimethyl-1,8-nonadien-4-on (56) * _

2.1.14. (4*R**,6*S**)-6-Benzoyloxy-5,5-dimethyl-1,8-nonadien-4-ol (54) * _

2.1.15. (4*R**,6*S**)-4,6-Dibenzyloxy-5,5-dimethyl-1,8-nonadien (27) * _

2.1.16. (3*R**,5*S**)-3,5-Dibenzyloxy-4,4-dimethylheptan-1,7-dial (26) * _

2.1.17. I-Ethoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxy-1-propen (68) * _

2.1.18. Diethyl-(3*R**,5*R**,7*S**,9*S**)-5,7-dibenzyloxy-3,9-dihydroxy-2,2,6,6,10,10-hexamethylundecandioat (67) * _

2.1.19. (3*R**,5*R**,7*S**,9*S**)-5,7-Dibenzyloxy-2,2,6,6,10,10-hexamethylundecan-1,3,9,11-tetraol (66) * _

2.1.20. (4*R**,6*S**)-2,2,5,5-Tetramethyl-4-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-[(4*S**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-1,3-dioxan (17) * _

2.1.21. (2*S**,4*R**,6*S**)-4,6-Diallyl-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (72) * _

2.1.22. J-[(2*S**,4*R**,6*S**)-6-(2-oxoethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetaldehyd (73) * _

2.1.23. Ethyl-(3*R**)-4-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**)-3-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-3-methyl butyl]-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3-hydroxy-2,2-dimethylbutanoat (73) * _

2.1.24. (3*R**)-4-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**)-2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyl]-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3-hydroxy-2,2-dimethylbutanoat (76) * _

2.1.25. (2*s**,4*R**,6*S**)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-[(4*R**)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-[(4*S**)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (21) * _

2.1.26. (2*s**,4*R**,6*S**)-4-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-[(4*S**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-1,3-dioxan (23) * _

2.2. Experimente zur Darstellung der Quinquedioxanylmethane 19 und 24 * _

2.2.1. K-(*tert*-Butyldimethylsiloxyl)-2,2-dimethyl-1-propanol (127) * _

2.2.2. K-(*tert*-Butyldimethylsiloxyl)-2,2-dimethyl-1-propanal (86) * _

2.2.3. I-(*tert*-Butyldimethylsiloxyl)-2,2-dimethyl-5-hexen-3-ol (89) * _

2.2.4. J,2-Dimethyl-5-hexen-1,3-diol (90) * _

2.2.5. (2*R**,4*S**)-4-Allyl-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (91) * _

2.2.6. J-[(2*R**,4*S**)-2-(4-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl] acetaldehyd (88) * _

2.2.7. K-Methyl-2-trimethylsiloxyl-but-2-en (83) * _

2.2.8. (4*S**)-3,3-Dimethyl-4-hydroxy-5-[(2*R**,4*S**)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]pentan-2-on (87) * _

2.2.9. (4-Methoxybenzyl)-trichloracetimidat * _

2.2.10. (4*S**)-3,3-Dimethyl-4-(4-methoxybenzyloxy)-5-[(2*R**,4*S**)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]pentan-2-on (85) * _

2.2.11. (2*S**,6*R**)-8-(*tert*-Butyldimethylsiloxyl)-2,6-dihydroxy-1-[(2*R**,4*S**)-2-(4-methoxy-phenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3,3,7,7-tetramethyl- octan-4-on (84) * _

2.2.12. L-Methoxy-benzylbromid * _

2.2.13. K-(4-Methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanol (128) * _

2.2.14. K-(4-Methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanal (82) * _

2.2.15. (4*R**)-4-Hydroxy-5-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-oxo- pentyl]-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3,3-dimethylpentan-2-on (93) * _

2.2.16. (4*R**)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-5-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**)-2-(4-methoxy- benzyloxy)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3,3-dimethylpentan-2-on (81) * _

2.2.17. (2*R**,6*S**)-6-Hydroxy-1-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**,6*R**)-2,8-di(4-methoxy-benzyloxy)-6-hydroxy-3,3,7,7-tetramethyl-4-oxooctyl]-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-3,3-dimethylpentan-2-on (80) * _

5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2,8-di(4-methoxybenzyloxy)-3,3,7,7-tetramethyloctan-4-on (80) * _

2.2.18. (3*S**,5*S**,7*R**)-8-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**,4*R**,6*R**)-4,6-Dihydroxy-2,8-di-(4-methoxybenzyloxy)-octan-3,5-diol (79) * _

2.2.19. (3*S**,5*S**,7*R**)-8-{ (2*s**,4*R**,6*S**)-2-(4-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-[(2*S**,4*R**,6*R**)-2,4,6,8-tetrahydroxy-3,3,7,7-tetramethyloctan-1,3,5,7-tetraol (99) * _

2.2.20. (2*s**,4*S**,6*R**)-5,5-Dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-{ (4*S**,6*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-6-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-1,3-dioxan-4-ylmethyl-6-(4*R**,6*S**)-2,2,5,5-tetramethyl-6-[(4*S**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]} -1,3-dioxan-4-ylmethyl-1,3-dioxan (24) * _

2.2.21. (3*R**,5*R**,7*S**,9*S**,11*R**,13*R**,15*S**,17*S**)-2,2,6,6,10,10,14,14,18,18-Decamethylnonadecan-4-on (100) * _

2.2.22. (4*S**,6*R**)-2,2,5,5-Tetramethyl-4-{ (4*S**,6*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-6-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-1,3-dioxan-4-ylmethyl-6-(4*R**,6*S**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl-1,3-dioxan (19) * _

2.3. Experimente zur Darstellung der Quaterdioxanylmethane 18 und 22 * _

2.3.1.J-(*tert*-Butyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (112) * _

2.3.2.J-(*tert*-Butyl)-6-methylcarbonyloxy-1,3-dioxan-4-yl-acetat (113) * _

2.3.3.K-[(4*S**,6*S**)-2-(*tert*-Butyl)-6-(1,1-dimethyl-2-oxopropyl)-1,3-dioxan-4-yl]-3-methyl-2-butanon (114) * _

2.3.4. (5*RS**)-7-(*tert*-Butyldimethylsiloxyl)-2-[(4*S**,6*S**)-6-[(4*RS**)-6-(*tert*-Butyldimethylsiloxyl)-4-hydroxy-1,1,5,5-tetramethyl-2-oxohexyl]-2-(*tert*-butyl)-1,3-dioxan-4-yl]-5-hydroxy-2,6,6-trimethylheptan-3-on (116) * _

2.3.5.K-Benzylloxy-2,2-dimethyl-1-propanol (129) * _

2.3.6.K-Benzylloxy-2,2-dimethyl-1-propanal (107) * _

2.3.7. Prenylbromid * _

2.3.8. Malonaldehyd-Natriumenolat[86] (120) * _

2.3.9. (4*S**,6*S**)-3,3,7,7-Tetramethyl-1,8-nonadien-4,6-diol (116) * _

2.3.10. (4*S**,6*S**)-4,6-Dibenzylloxy-3,3,7,7-tetramethyl-1,8-nonadien (121) * _

2.3.12. (2*RS**,4*S**,6*S**,8*RS**)-4,6-Dibenzylloxy-3,3,7,7-tetramethylnonan-2,8-diol (123) * _

2.3.13. (4*S**,6*S**)-4,6-Dibenzylloxy-3,3,7,7-tetramethylnonan-2,8-dion (106) * _

2.3.14. (3*R**,7*S**,9*S**,13*R**)-3,13-Dihydroxy-2,2,6,6,10,10,14,14-octamethyl-1,7,9,15-tetrabenzylloxyoctan-4-on (105) * _

2.3.15. (3*R**,5*R**,7*S**,9*S**,11*R**,13*R**)-2,2,6,6,10,10,14,14-Octamethyl-1,7,9,15-tetrabenzylloxypentan-4-on (104) * _

2.3.16. (3*R**,5*R**,7*S**,9*S**,11*R**,13*R**)-2,2,6,6,10,10,14,14-octamethylpentadecan-1,3,5,7,9,11,13,15 (124) * _

2.3.17. (2*R**,4*R**,6*S**)-4-[(2*S**,4*R**)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-{ (2*R**,4*S**,6*R**)-6-[(2*S**,4*R**)-5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl} -5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan (22) * _

2.3.18. (4*R**,6*S**)-2,2,5,5-Tetramethyl-4-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-{ (4*S**,6*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-6-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]} -1,3-dioxan-4-ylmethyl-1,3-dioxan (18) * _

III. Literaturverzeichnis

*
_

IV. Anhang

*
_

1. Tabelle zur Strukturdatenbestimmung von (

38) * _

I. Theoretischer Teil

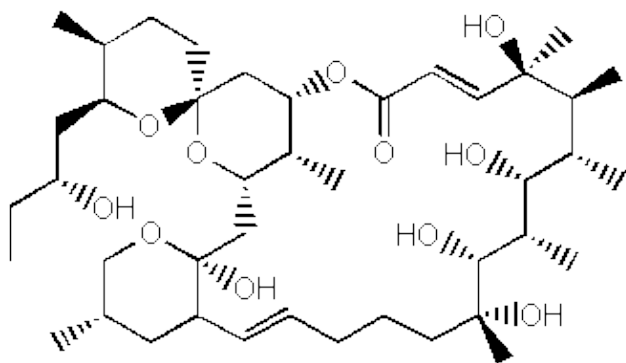
1. Einleitung

Am Ende des 20. Jahrhunderts rücken die Chemie und ihre angrenzenden Wissenschaften aus der Biologie und den Materialwissenschaften immer dichter zusammen. Während für Biologen und Materialwissenschaftler mehr und mehr die molekularen Grundlagen ihrer Forschungsgebiete in den Vordergrund treten, befaßt sich die Chemie zunehmend mit der Funktion, die Molekülen als Wirkstoffen, Rezeptoren oder im Molekülverband als Materialien zukommt.

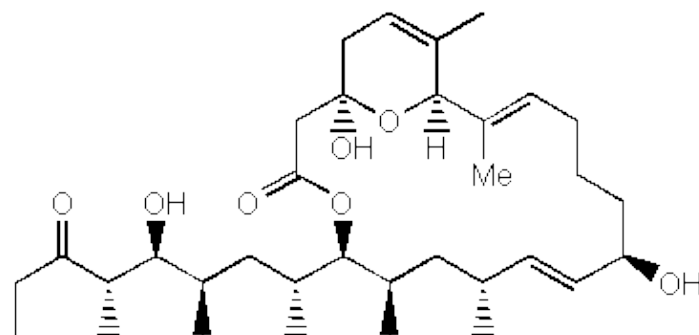
Der Chemiker kopiert funktionelle Moleküle aus der Natur und optimiert deren erwünschte Funktion durch Veränderung ihrer Konstitution. Mit der Betrachtung größerer molekularer Zusammenhänge wird für den Chemiker die räumliche Gestalt der hergestellten Wirkstoffe jedoch immer wichtiger. Für ein rationales Design "funktioneller Moleküle" ist daher die Optimierung molekularer Konstitution und Konfiguration allein nicht mehr ausreichend. Vielmehr muß ein Design der Konformation des Moleküls stattfinden, die als Vermittler zwischen molekularer Konstitution und molekularer Funktion eine entscheidende Rolle spielt.

Auf der Suche nach Ansätzen für ein rationales Konformationsdesign von Wirkstoffen blickt man auf funktionelle Moleküle, die von der Natur im Zuge der Evolution hervorgebracht wurden. Dabei fällt auf, daß die Natur häufig konformationell flexible Moleküle einsetzt, um biologische Informationen an Rezeptoren weiterzugeben. Eine nähere Betrachtung zeigt, daß diese flexiblen Moleküle jedoch oft eine räumlich definierte Gestalt in Form einer Vorzugskonformation besitzen. Es hat also ein evolutionäres Konformationsdesign stattgefunden.

Besonders deutlich wird dieses Prinzip im Bereich der Polyketid-Naturstoffe wie z.B. Cytovaricin **1** und Venturicidin **2** (Abbildung 1), die dem Fettsäure-Stoffwechsel entstammen. Verbindungen dieser Art sind wegen ihrer antibiotischen und cytostatischen Eigenschaften höchst interessant.



Aglycon des Cytovaricins 1



Aglycon des Venturicidins 2

Abbildung 1

In der Biosynthese der Polyketide benutzt die Natur Enzyme, die modular aufgebaut sind. Jedes Modul enthält alle katalytischen Funktionen, die für einen vollständigen Zyklus der Kettenverlängerung um einen Propionat- oder Acetat- Baustein unter Erhalt der gewünschten Stereochemie erforderlich sind. Die Natur bedient sich also eines "evolutionären Baukastens", der auf der Basis von Propionat- und Acetat-Bausteinen Wirkstoffe in allen denkbaren Substitutionsmustern aufbaut.

Interessanterweise hat die Nutzung dieses Baukastens nicht etwa zu einfachen Kohlenstoffketten sondern zu sehr komplexen Substitutionsmustern geführt. Bei genauerer Betrachtung erkennt man jedoch, daß diese Substitutionsmuster eingesetzt werden, um definierte Vorzugskonformationen zu codieren. Ausgehend von flexiblen Polypropionatstrukturen stehen der Natur für diesen Code im wesentlichen zwei Strukturelemente zur Verfügung.

Eines dieser Strukturelemente sind Allylsysteme vom Typ **3** (Abbildung 2). Dieses Strukturelemente liegen aufgrund von 1,3-Allylspannung bevorzugt in der Konformation **3b** und nicht in **3a** vor. Die energetische Benachteiligung von **3a** gegenüber **3b** liegt bei ca. 15 kJ/mol und führt dazu, daß **3b** bei Raumtemperatur zu >90% populiert wird. Das Strukturelement **3** induziert damit eine Vorzugskonformation der Kohlenstoffkette in diesem Bereich.

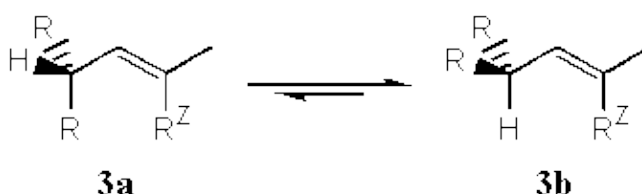


Abbildung 2

Ein anderes Strukturelement, das eine Vorzugskonformation zeigt, sind 2,4-disubstituierte Pentane. Aufgrund der Destabilisierung einiger Konformere durch *syn*-Pentan-Wechselwirkungen, liegen diese nur in einer verminderten Zahl von niederenergetischen Konformeren vor.

Eine *syn*-Pentan-Wechselwirkung tritt dann auf, wenn eine Kohlenstoffkette so gefaltet ist, daß auf einen g^+ -Diederwinkel ein g^- -Diederwinkel folgt (Abbildung 3). Dadurch geraten zwei Methylgruppen in eine ungünstige räumliche Konstellation, wie sie von einem 1,3-diaxial-substituierten Cyclohexanring bekannt ist.

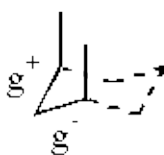


Abbildung 3

Der sterischen Wechselwirkung versuchen die beiden Methylgruppen durch Aufweitung der Diederwinkel bis auf ca. 90° auszuweichen. Konformationen, die eine relaxierte *syn*-Pentananordnung beinhalten sind dennoch um ca. 14 kJ/mol benachteiligt. Dies führt dazu, daß 2,4-disubstituierte Pentane vom Typ **4/5** (Abbildung 4) zu >90% bei Raumtemperatur in nur zwei niederenergetischen Konformeren **4a/4b** (*anti*) und **5a/5b** (*syn*) vorliegen, die frei von *syn*-Pentanwechselwirkungen sind. Alle anderen Konformationen werden durch *syn*-Pentan-Wechselwirkungen destabilisiert auf und daher nur zu geringen Teilen populierte.

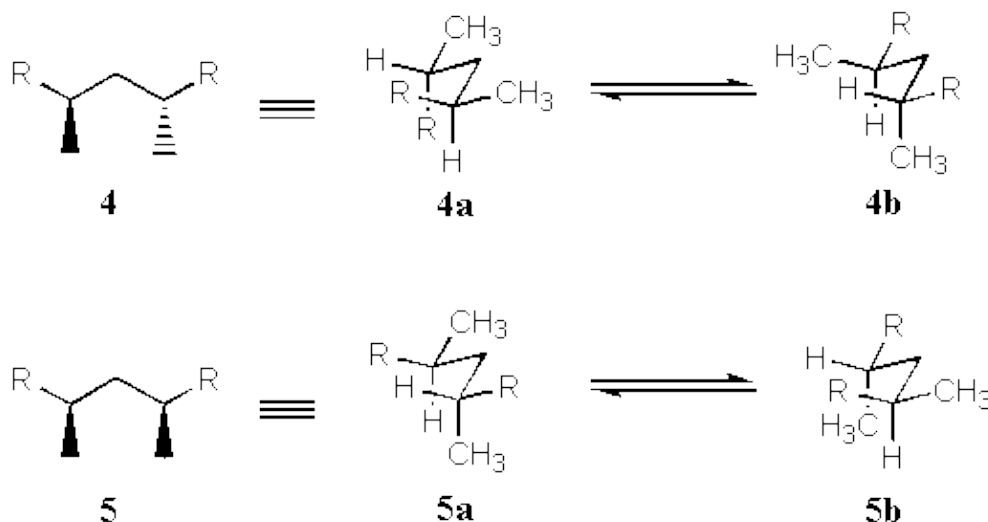


Abbildung 4

Eine Durchsicht zahlreicher Kristallstrukturen polyketider Naturstoffe zeigt, daß 2,4-disubstituierte Pentansegmente tatsächlich in den in Abbildung 4 gezeigten Vorzugskonformationen vorliegen. Für viele Fragestellungen ist jedoch die Konformation in Lösung viel relevanter als die Festkörperstruktur.

Die Analyse von Konformerengleichgewichten in Lösung kann mit Hilfe der NMR-Spektroskopie durchgeführt werden. Hierzu betrachtet man die vicinalen $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten der betreffenden Strukturelemente. Diese stehen nach der Karplus-Gleichung in direkter Beziehung zum Diederwinkel der koppelnden Protonen (Abbildung 5). Bei einer synclinalen Anordnung (z.B. H_A und H_B in **4a**) mißt man eine Kopplungskonstante von 1–3 Hz. Eine antiperiplanare Anordnung (z.B. H_A und H_B in **4b**) führt dagegen zu Kopplungskonstanten von 10–12 Hz.

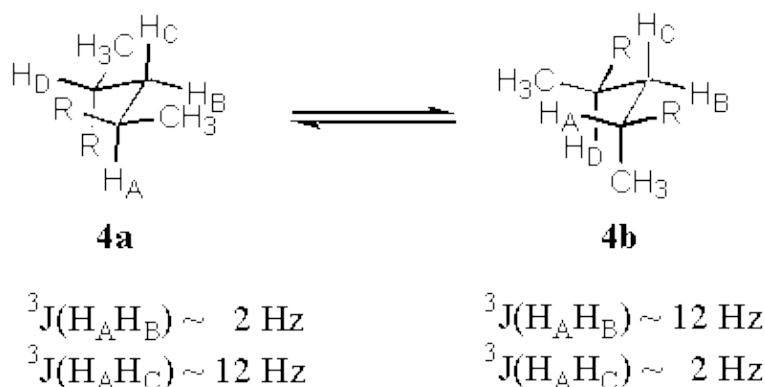


Abbildung 5

Da die Einstellung von Konformerengleichgewichten im Bezug zur NMR-Zeitskala schnell erfolgt, erhält man gewichtete Kopplungskonstanten entsprechend der Population der im Gleichgewicht stehenden Konformere. Für die bikonformationelle Situation in Abbildung 5, in der beide Konformere zu gleichen Teilen populierte sind, wären also gewichtete Kopplungskonstanten von ca. 7 Hz für alle Kopplungen zu erwarten. Ist dagegen das Konformerengleichgewicht auf die Seite eines der beiden Konformere verschoben, so beobachtet man eine Alternanz (groß/klein) der Kopplungskonstanten. Bei der Betrachtung vicinaler $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten in polyketiden Naturstoffen wie z.B. in Myxovirescin **6** (Abbildung 6) ist eine solche Alternanz (groß/klein) häufig zu beobachten. Die Polyketide besitzen in dem betrachteten Segment

also eine Vorzugskonformation.

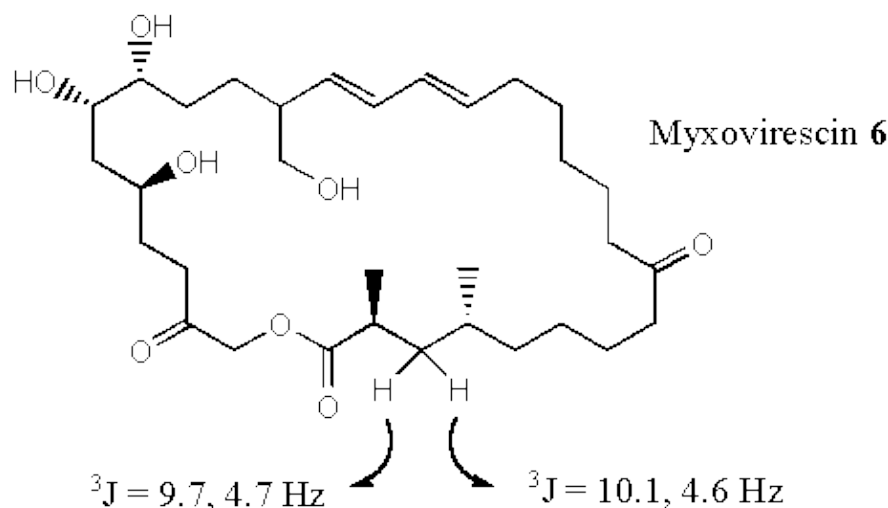


Abbildung 6

Um zu klären, welche Substituenten R die Lage des Gleichgewichtes in Abbildung 5 auf die Seite eines der beiden Konformere verschieben, wurden in unserer Arbeitsgruppe zahlreiche 2,4-*anti*-disubstituierte Pentan-Segmente synthetisiert und sowohl durch NMR-Spektroskopie als auch durch Kraftfeldrechnungen untersucht. Einige Beispiele sind in Abbildung 7 gezeigt.

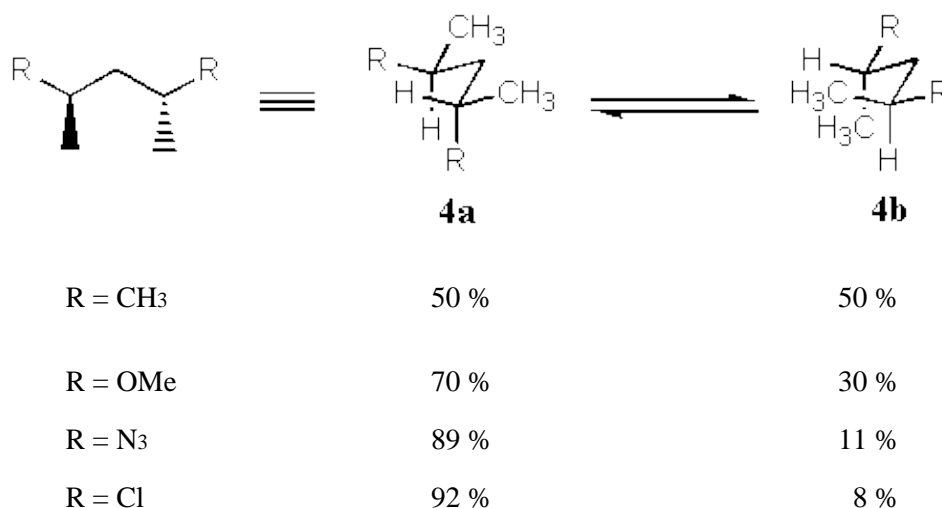


Abbildung 7

Für einige Substituenten R ergeben sich große Populationsunterschiede zwischen den beiden gezeigten Konformeren **4a** und **4b**. Dabei handelt es sich vor allem um elektronegative Substituenten, die bevorzugt eine zur Kohlenstoffkette abgeknickte Position einnehmen und somit Konformer **4a**, das eine lineare Kohlenstoffkette aufweist, begünstigen. Liegt, wie z.B. in der Dichlorverbindung das gezeigte Segment zu 92%, d.h. >90% in einer Konformation vor, so kann man von einer monokonformationellen Situation sprechen.

Analog zum evolutionären Baukasten der Natur bietet sich natürlich die Benutzung solcher monokonformationeller Bausteine zum Aufbau größerer Systeme mit definierter räumlicher Gestalt an. Dabei zeigt sich jedoch, daß die Gesamt-Konformationspräferenz mit zunehmender Bausteinzahl rasch abnimmt. Schon ab drei Dichlorpentaneinheiten, wie im 2,4,6,8-Tetrachlornonan **9** (Abbildung 8) sinkt die extrapolierte Gesamt-Konformationspräferenz von **9** unter 80%.

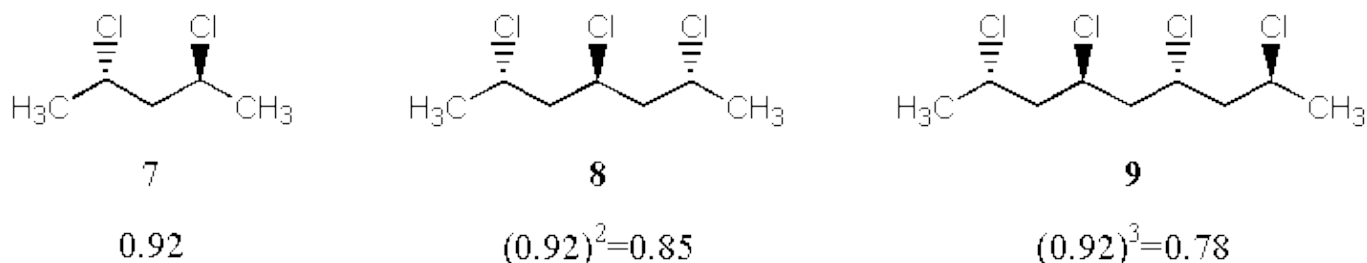


Abbildung 8

Die Zahl der mit lediglich einer *syn*-Pentan-Wechselwirkung belasteten, unerwünschten Konformere steigt bei dem Zusammenbau mehrerer Einheiten mit $n(n+1)$ an (n = Zahl der 2,4-Disubstituierten Pentansegmente). Schon bei wenigen verknüpften Einheiten kommt man also zu einer Situation, in der eine energetisch günstige Konformation vielen energetisch nur wenig ungünstigeren Konformationen gegenübersteht. Das Ergebnis ist eine niedrige Gesamt-Konformationspräferenz und beschreibt im Prinzip nichts Anderes, als daß der Entropie-Verlust, der mit Ausbildung einer Vorzugskonformation einhergeht, mit der Größe des Moleküls zunimmt. Dieser Entropie-Verlust kann jedoch entsprechend der Gibbs-Helmholtz-Gleichung ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), durch eine zusätzliche energetische Destabilisierung unerwünschter Konformationen kompensiert werden.

Ein Blick auf die lokalen Konformationen der in der Natur vorkommenden Bausteine zeigt, daß auch hier das beobachtete Entropie-Problem auftritt. Das evolutionäre Konformations-design hat sich daher in großen Naturstoffen oft mit einer Konformationkontrolle durch Wasserstoffbrücken oder den Einbau der Bausteine in Makrocyclen beholfen, um die erwünschte Gesamt-Konformationspräferenz der Wirkstoffe zusätzlich erhöhen.

Der Chemiker hat jedoch durch ein rationales Konformationsdesign auf Basis der Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen die Möglichkeit, unerwünschte Konformationen zusätzlich zu destabilisieren und damit hohe Konformationspräferenzen zu erzeugen. Dieses läßt sich anschaulich am Fall dem 2,4-Dimethoxypentans **10** zeigen (Abbildung 9).

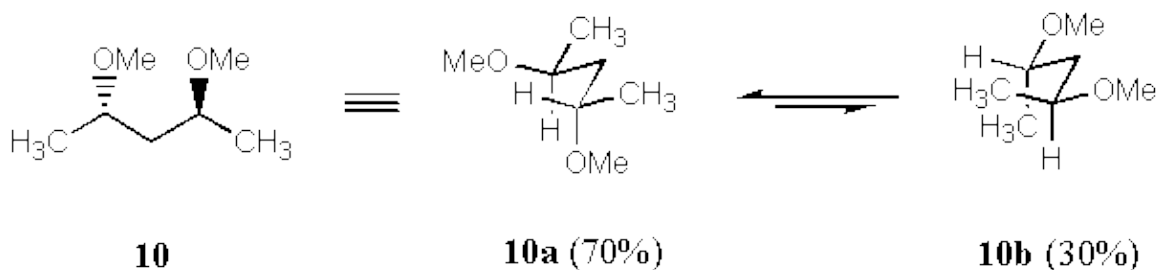


Abbildung 9

2,4-Dimethoxypentane liegt bei Raumtemperatur zu 70 % in Konformation **10a** vor. Diese nur mäßige Konformationspräferenz ist darauf zurückzuführen, daß in **10a** jede der Methylgruppen der Methoxy-Einheiten nur zwei Positionen einnehmen kann, die frei von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen sind. In **10b** dagegen kann jede dieser Methylgruppen drei Raumpositionen einnehmen, die frei von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen sind.

Der erste Schritt eines rationalen Konformationsdesigns muß es daher sein, diesen unerwünschten entropischen Effekt auszuschalten. Dies gelingt durch Einbindung der beiden Methoxygruppen in einen Tetrahydropyranring – ein Motiv, daß sich auch in einigen Naturstoffen findet (z.B. **1** in Abbildung 1). Im Tetrahydropyranmethan **11** ist die Position der Methylengruppen der Methoxy-Einheiten durch den Tetrahydropyranring festgelegt. **11** zeigt daher bereits eine Konformationspräferenz von 90 % zugunsten des gestreckten Konformers **11a** (Abbildung 10) und bestätigt damit die angestellten Überlegungen. Gleiches gilt für das Dioxanymethan **12**.

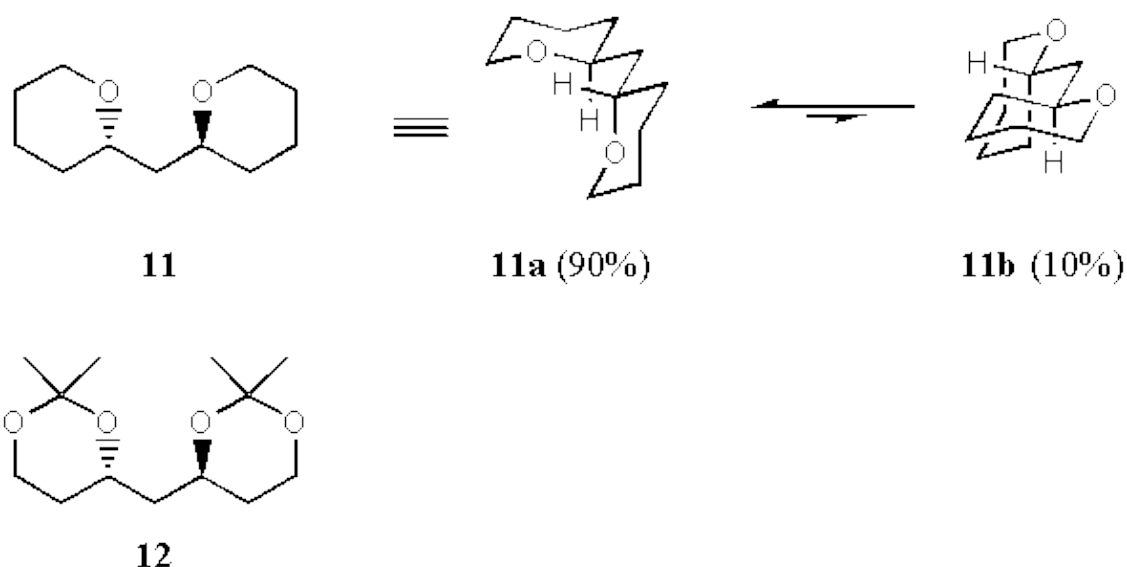


Abbildung 10

Um auch bei der Verknüpfung mehrerer Bausteine eine hohe Gesamt-Konformationspräferenz zu erhalten muß jedoch die lokale Koformationspräferenz des Bausteines noch weiter gesteigert werden. Dazu werden mit Hilfe zusätzlicher Methylgruppen *syn*-Pentan-Wechselwirkungen im unerwünschten Konformer **13b** induziert (Abbildung 11). Da in den unerwünschten Konformationen nun gleich zwei *syn*-Pentan-Wechselwirkungen gleichzeitig auftreten werden diese extrem destabilisiert. Dies führt dazu, daß bei Raumtemperatur zu >95% Konformer **13a**, bei dem keine *syn*-Pentan-Wechselwirkungen auftreten, populiert wird.

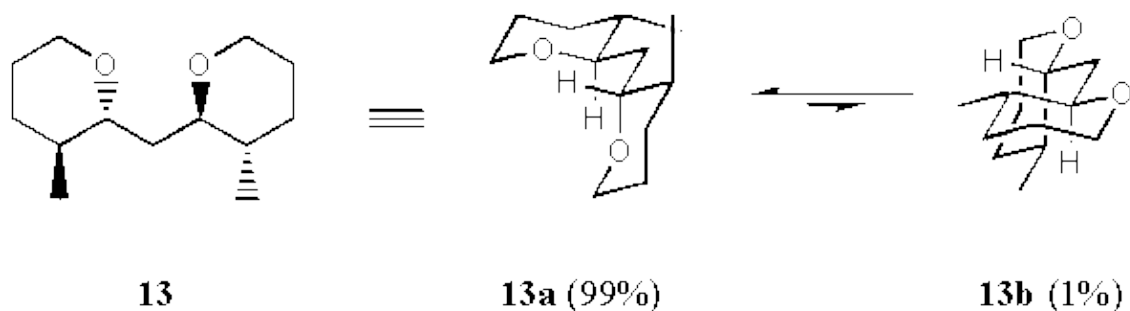


Abbildung 11

Analog zum Tetrahydropyranymethan **13** liegt auch das Dioxanymethan **14** zu >95% in einer Konformation vor. Alle Konformationen, die nicht zu der in Abbildung 12 gezeigten linearen Kohlenstoffkette führen, werden durch gleich zwei auftretende *syn*-Pentan-Wechselwirkungen destabilisiert und damit praktisch nicht populiert.

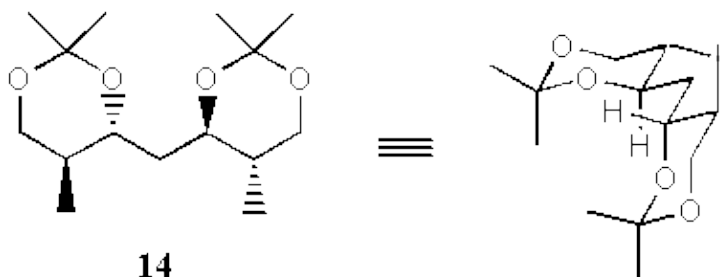


Abbildung 12

Beim 2,2,5,5-Tetramethyldioxanymethan **15** kommt noch ein zusätzlicher Effekt hinzu. Es ist nämlich bekannt, daß equatoriale Seitenketten, die an einem Cyclohexanring neben einer disubstituierten Ringposition plaziert werden, sich zu dieser *trans* anordnen (Abbildung 13). Die beiden geminalen Dimethylgruppen in **15** induzieren daher zusätzlich eine Vorzugskonformation, die idealer Weise mit der des aus dem

Konformationsdesign hervorgegangenen Bausteins übereinstimmt. Das 2,2,5,5-Tetramethyldioxanylmethan **15** ist daher im ultimativen Sinne monokonformationell, d.h. es liegt zu >99.9 % in der in Abbildung 13 gezeigten, linearen Konformation vor.

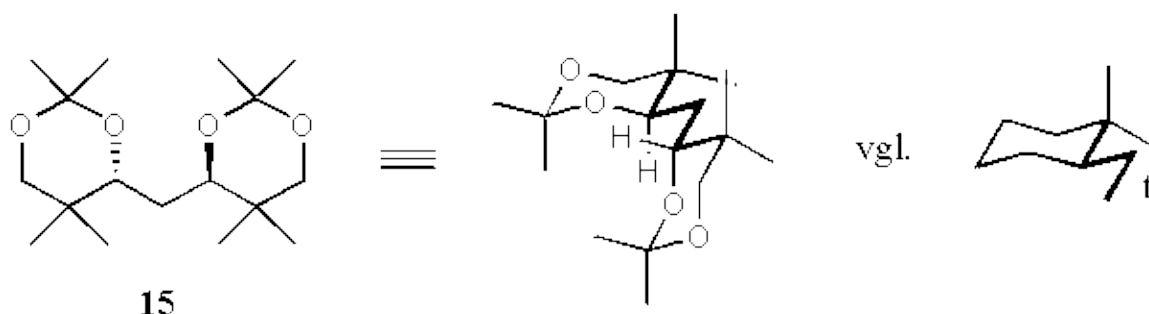


Abbildung 13

Durch rationales Konformationsdesign gelingt es also, von einer leichten Präferenz für ein Konformer zu einer monokonformationellen Situation zu gelangen. So besitzen Tetrahydropyranylmethan **13**, Dioxanylmethan **14** und 2,2,5,5-Tetramethyldioxanylmethan **15** jeweils nur eine energiearme Konformation, die frei von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen ist, während alle anderen, unerwünschten Konformationen durch das Auftreten gleich zweier *syn*-Pentan-Wechselwirkungen destabilisiert werden. Die Bausteine **13**, **14**, und **15** zeigen daher Konformationspräferenzen, die die in der Natur anzutreffenden Bausteine übertreffen.

Im 2,2,5,5-Tetramethyldioxanylmethan **15** findet darüber hinaus eine zusätzliche Konformationskontrolle durch die geminalen Dimethylgruppen statt. Dies führt zu der Population nur eines einzigen Konformers bei Raumtemperatur. Mit diesem monokonformationellen Baustein sollte es daher möglich sein, auch große Einheiten mit guter Gesamt-Konformationspräferenz aufzubauen.

In Anlehnung an das evolutionäre Konformationsdesign der Polyketide könnte durch ein solches rationales Konformationsdesign von Wirkstoffen, ein neuer Weg zur Optimierung funktioneller Moleküle gefunden werden. Der Einsatz flexibler Bausteine, die bei ihrer Verknüpfung zu einer hohen Gesamt-Konformationspräferenz führen, steht dabei im Mittelpunkt. Die aus Konformations-Aktivitäts-Beziehungen erworbenen Kenntnisse können das Verständnis über die Aktivkonformation am Reißbrett entworfener Wirkstoffe erweitern und darüber hinaus Informationen über die aktive Rezeptorseite liefern.

Zunächst muß jedoch gezeigt werden, daß aus Bausteinen wie dem 2,2,5,5-Tetramethyldioxanylmethan **15**, in dem jede unerwünschte Konformation gleich mit zwei *syn*-Pentan-Wechselwirkungen bestraft wird, Gerüste mit hoher Gesamt-Konformationspräferenz aufgebaut werden können.

2. Aufgabenstellung

Ein rationales Konformationsdesign von Wirkstoffen oder Materialien mit Vorzugskonformation ist von der Übersetzung der lokalen Konformationspräferenzen einzelner Bausteine in eine Gesamt-Konformationspräferenz abhängig.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollte gezeigt werden, daß aus flexiblen Bausteinen mit hoher Vorzugskonformation neuartige Kohlenstoffgerüste mit hoher Gesamt-Konformationspräferenz aufgebaut werden können. Im Mittelpunkt sollte dabei das Design linearer Kohlenstoffketten auf Basis der Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen stehen.

2,2,5,5-Tetramethyldioxanylmethan **15** ist ein flexibler Baustein, der eine außerordentlich hohe Konformationspräferenz aufweist (Abbildung 14).

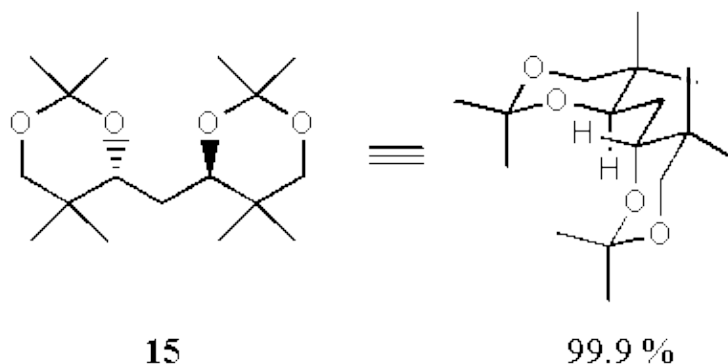


Abbildung 14

Auf Grundlage dieses monokonformationellen Bausteins sollten größere Molekülsysteme **16** mit linearen Vorzugkonformationen durch ein rationales Konformationsdesign entworfen werden (Abbildung 15).

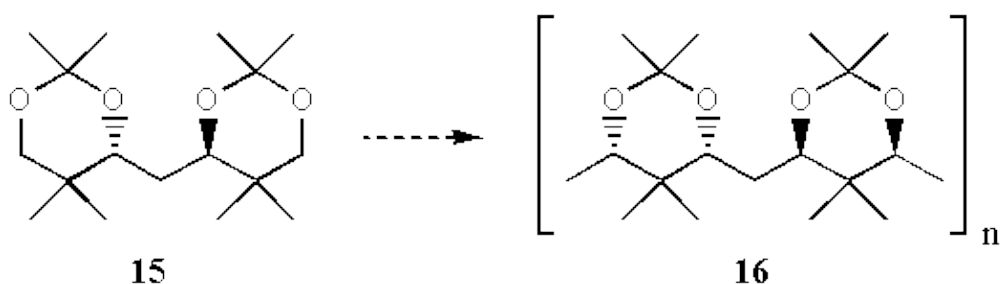


Abbildung 15

Die aus dem Design hervorgegangen Zielverbindungen sollten über effiziente stereoselektive Synthesen zugänglich gemacht werden und anhand ihrer 3J -Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum auf ihre Gesamt-Konformationspräferenz untersucht werden.

Um – im Rahmen der molekularen Komplexität der Zielverbindungen – sowohl eine möglichst einfache Interpretierbarkeit der ^1H -NMR-Spektren, als auch einen vereinfachten synthetischen Zugang zu gewährleisten, sollten die symmetrischen Zielmoleküle **17**, **18** und **19** (Abbildung 16) hergestellt werden.

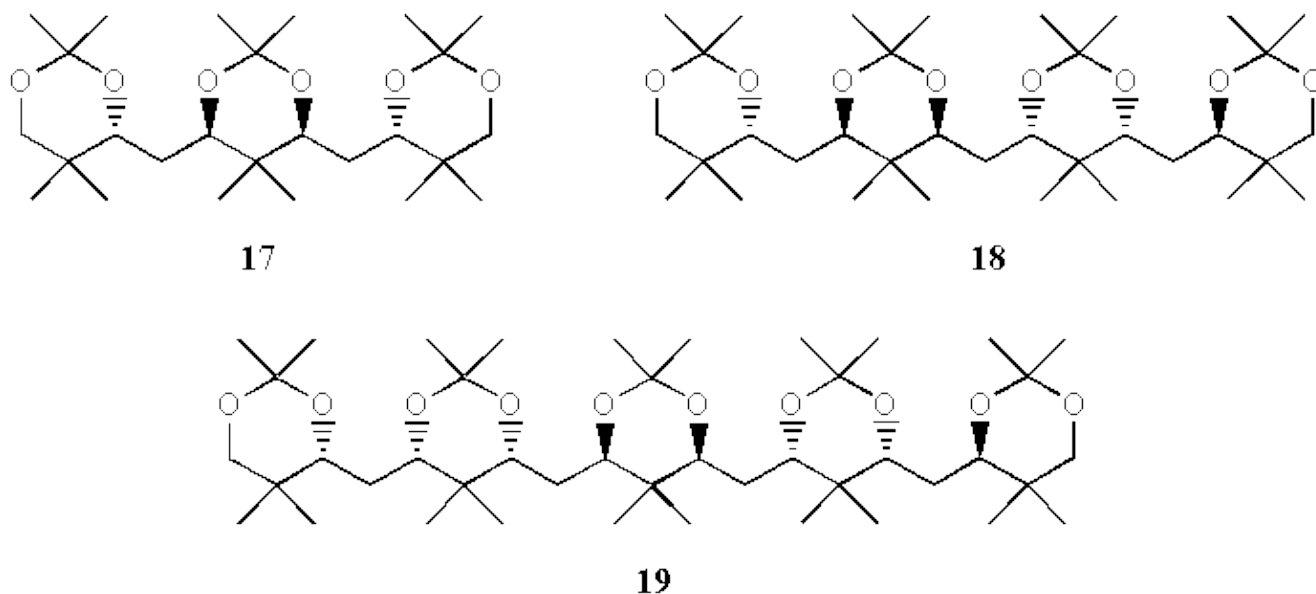


Abbildung 16

Falls erforderlich sollte die Interpretation der ^1H -NMR-Spektren durch die Synthese aromatisch substituierter Molekülsysteme zusätzlich erleichtert werden. Dies führt auf die Zielverbindungen **20** und **21** (Abbildung 17), in denen durch die aromatische Substitution der Dioxan-Einheiten ein Tieffeld-shift der

relevanten Kopplungsmuster im ^1H -NMR-Spektrum erreicht werden sollte.

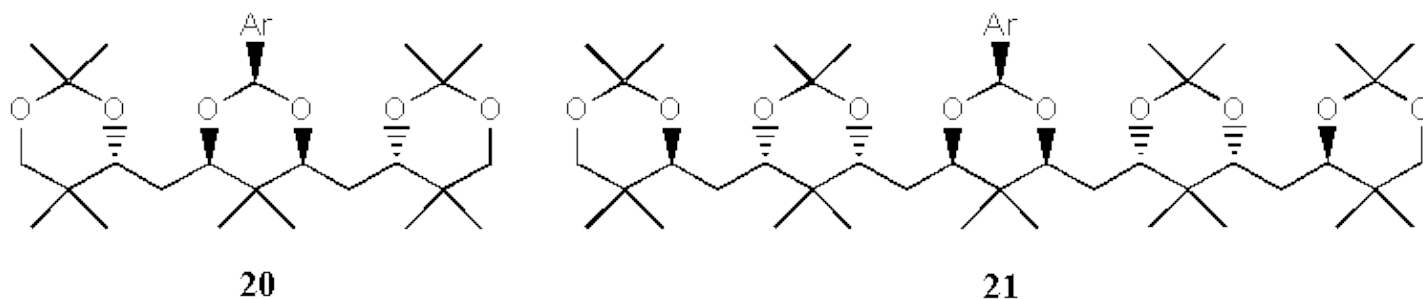


Abbildung 17

Ein effizientes Vorgehen in allen Schritten sollte durch die intensive Einbeziehung von Kraftfeldrechnungen in das Konformationsdesign und die Analyse der Gesamt- Konformationspräferenzen der Zielverbindungen begleitet werden.

3. Kraftfeldrechnungen

Um Informationen über die zu erwartende Gesamt-Konformationspräferenz der Zielmoleküle zu erhalten, wurden zunächst einige Kraftfeldrechnungen mit dem Programm MacroModel 4.5 unter Verwendung des implementierten MM3*-Kraftfeldes durchgeführt.

Zur Analyse der konformativen Flexibilität der Moleküle wurden für die betrachteten Moleküle Monte Carlo-Konformationssuchen in der Gasphase unter Erzeugung von mehreren tausend Strukturen durchgeführt. Für sämtliche 1,3-Dioxan-Einheiten wurde die jeweils stabilste Sessel-Konformation angenommen und diese bei der Strukturierung nicht variiert. Die erzeugten Strukturen wurden darauf bis zur Konvergenz gegen einen Gradienten von 0.01 Molekülbewegung minimiert. Strukturen, die nach der Minimierung um weniger als 25 kJ/mol über dem energetisch niedrigsten Konformer lagen, wurden gespeichert. Das Vorliegen eines globalen Minimums wurde durch mehrmaliges Erreichen des betreffenden Konformers, ausgehend von unterschiedlichen Startstrukturen überprüft. Die Berechnung der Konformerpopulation erfolgte aus den Energien der gespeicherten Konformere mit Hilfe einer Boltzmann-Verteilung.

3.1. 2,2-Dimethyldioxanylmethane

Zunächst wurden die Gesamt-Konformationspräferenzen einiger 2,2-Dimethyl-dioxanylmethane untersucht. Das aus der Konformationssuche erhaltene globale Minimum für die Verbindungen **17**, **18** und **19** zeigt die erwartete lineare Anordnung der Kohlenstoffgerüste (Abbildung 18). Bei 300 K errechnet sich für alle drei Systeme eine praktisch ausschließliche Population des jeweils energetisch günstigsten Konformers (**17a**, **18a** und **19a**).

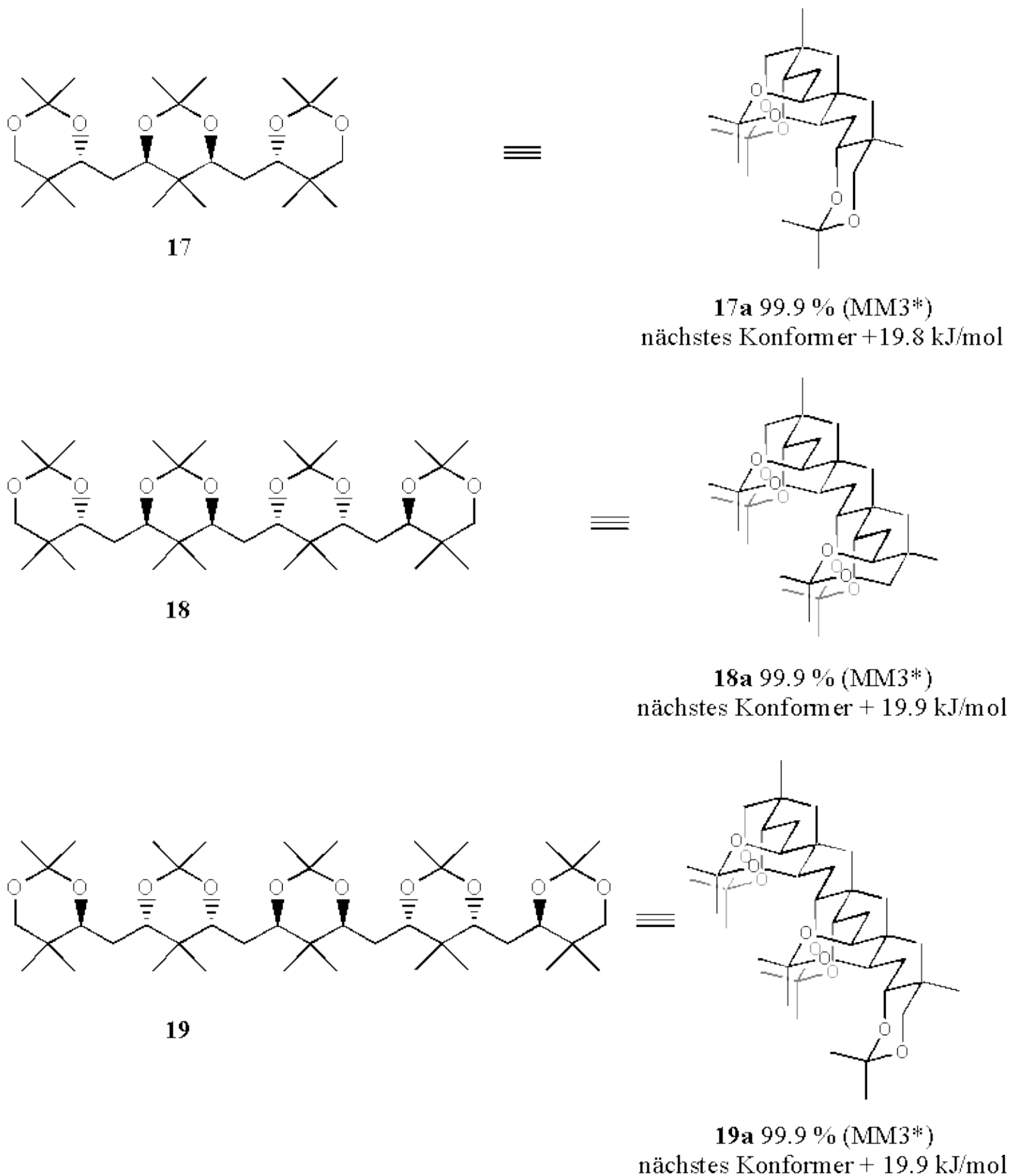


Abbildung 18

Gestaffelte Konformationen (z.B. **20a** und **20b**), die von dieser Vorzugskonformation abweichen würden gleich zwei destabilisierende *syn*-Pentan-Wechselwirkungen aufweisen (Abbildung 19). Die im Vergleich zur Vorzugskonformation energetisch nächst höher gelegenen Konformationen bevorzugen daher ekliptische Molekülgeometrien (z.B. **20c**), bei denen diese *syn*-Pentan-Wechselwirkungen vermieden werden. Diese ekliptischen Geometrien sind dennoch gegenüber der Vorzugskonformation um ca. 20 kJ/mol benachteiligt.

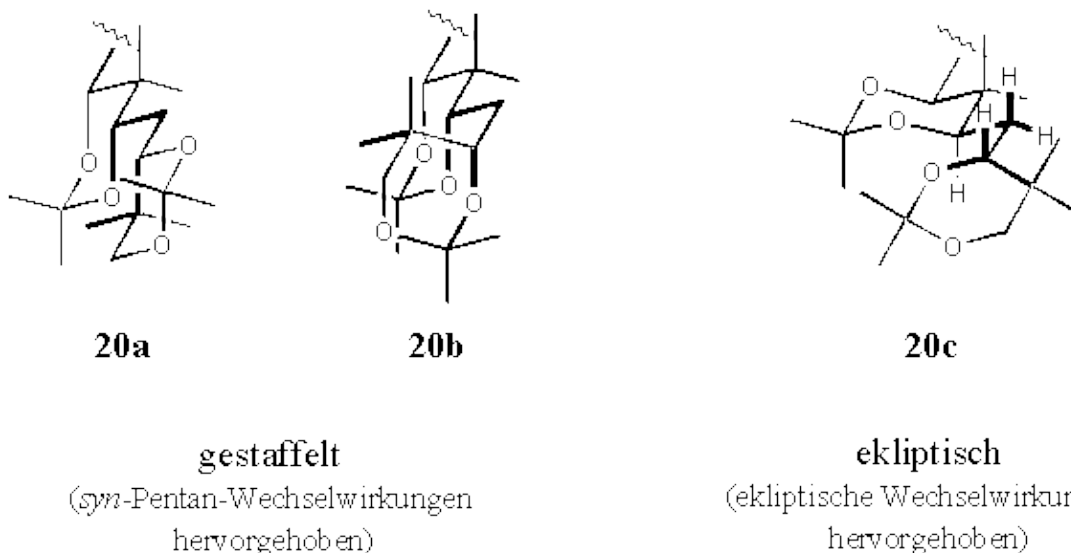


Abbildung 19

Unser rationales Konformationsdesign hat also dazu geführt, daß sämtliche gestaffelte Konformationen, die nicht der in Abbildung 18 gezeigten Vorzugskonformation entsprechen, energetisch derartig benachteiligt sind, daß ausschließlich die gewünschte lineare Vorzugskonformation populierte wird.

3.2. 2-Phenyldioxanylmethane

Bei der Berechnung der 2-Phenyldioxanylmethane **21** und **22** zeigt sich interessanterweise eine im Vergleich zu den 2,2-Dimethyldioxanylmethanen geringere Konformationspräferenz von nur 89 % zugunsten der linearen Anordnung der Kohlenstoffkette. Die energetisch nächst höher gelegenen Konformationen sind jeweils um 11 kJ/mol benachteiligt und bevorzugen ebenfalls ekliptische Molekülgeometrien.

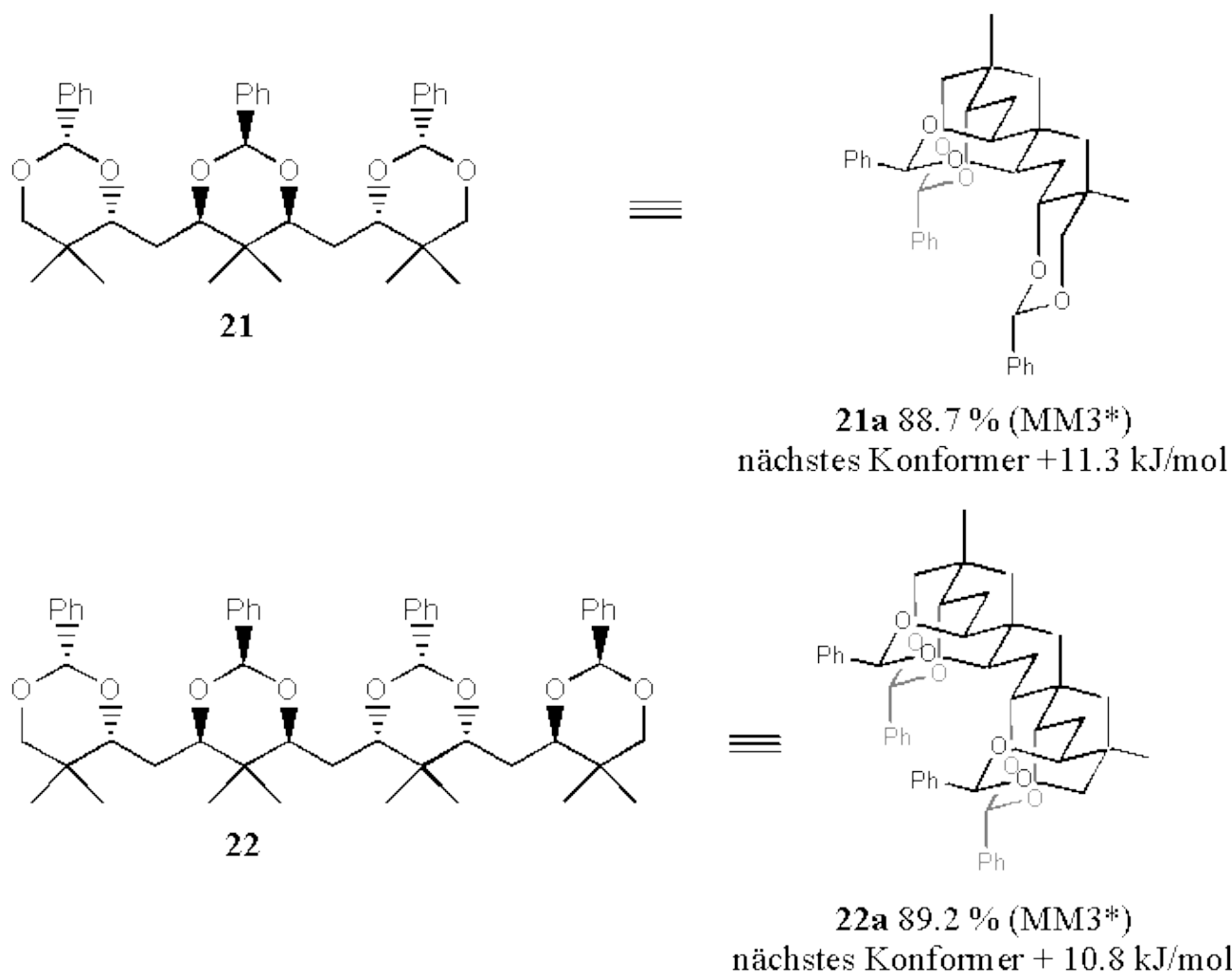


Abbildung 20

Die experimentelle Konformationsanalyse (Kapitel 5) wird zeigen, ob die Unterschiede in den Konformationspräferenzen der 2-Phenyldioxanylmethane gegenüber denen der 2,2-Dimethyldioxanylmethane auf reale Energieunterschiede oder eine fehlerhafte Parameterisierung des Kraftfeldes zurückzuführen ist.

3.3. Gemischt substituierte Dioxanylmethane

Nach dem unerwartet großen Unterschied zwischen den berechneten Konformationspräferenzen der 2,2-Dimethyl- und 2-Phenyldioxanylmethane lag es nahe, auch die gemischt substituierten Dioxanylmethane **23** und **24** zu berechnen. Diese zeigen wieder bessere Konformationspräferenzen zugunsten der linearen Anordnung der Kohlenstoffkette als die 2-Phenyldioxanylmethane. Die Konformere **23a** und **24a** sind energetisch um ca. 17 kJ/mol gegenüber den nächst höher liegenden Konformationen begünstigt. Daraus errechnen sich Konformationspräferenzen von über 99 %. Erneut werden für die energetisch nächst höher gelegenen Konformationen eklipsische Molekülgeometrien berechnet.

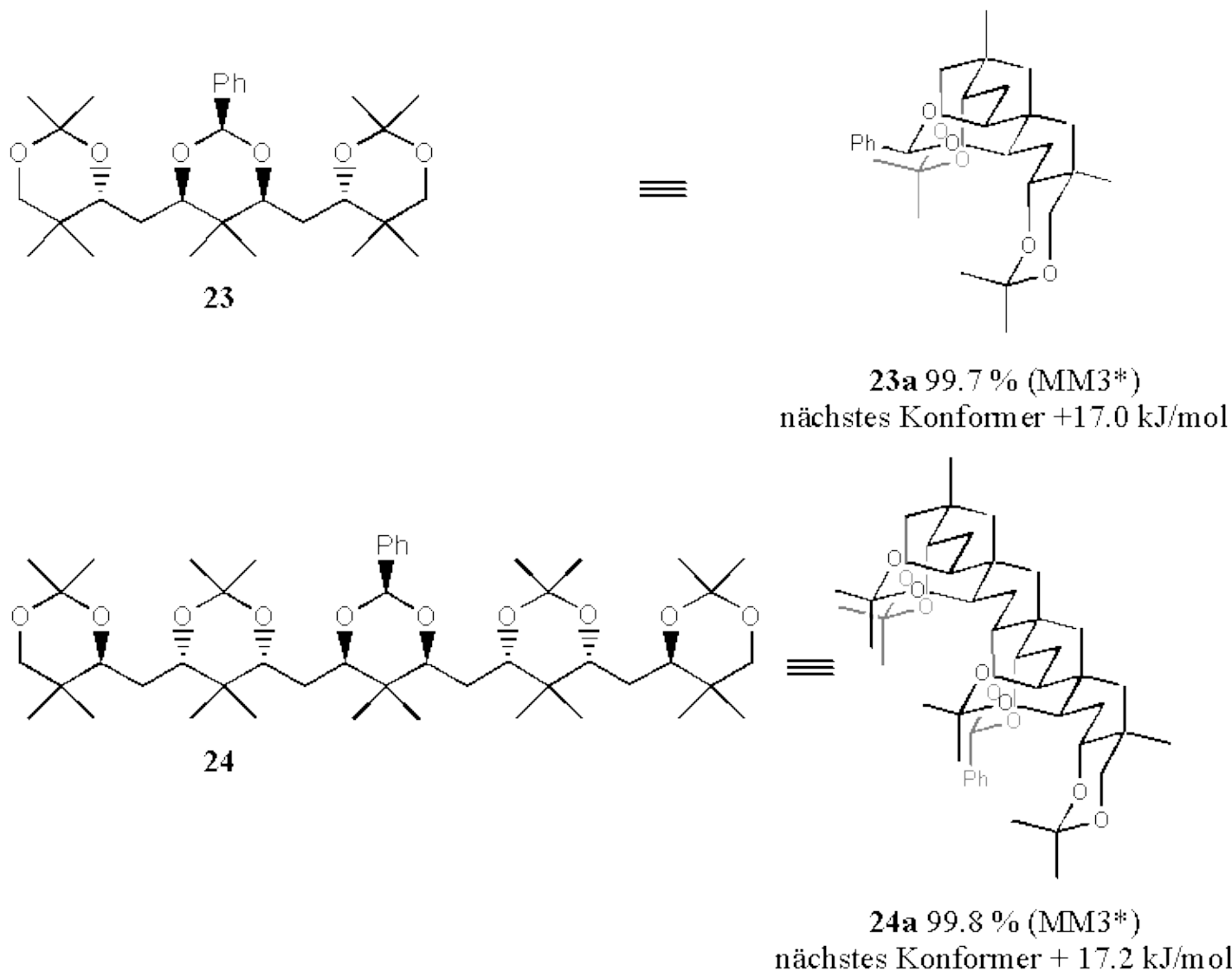


Abbildung 21

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß alle berechneten Systeme gute Gesamt-Konformationspräferenzen aufweisen und daher interessante Zielmoleküle darstellen. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, daß mit Hilfe des MM3*-Kraftfeldes lediglich die Energie (ΔH) der eingegebenen Strukturen berechnet wird. Aussagen über die konformationelle Entropie (ΔS) der Systeme können auf der Basis von Kraftfeldrechnungen nicht gemacht werden. Es ist also zu erwarten, daß die experimentell gefundenen Konformationspräferenzen sich als deutlich geringer herausstellen. Dies gilt insbesondere für die größeren Systeme, bei denen durch die Ausbildung einer Vorzugskonformation eine erhebliche Einschränkung der konformationellen Freiheitsgrade des Moleküls stattfindet. Die Entropie sollte daher einen erheblichen Einfluß auf die Gesamt-Konformationspräferenzen dieser Systeme haben.

4. Synthese der Zielverbindungen

Da die Zielverbindungen für die Analyse ihrer Vorzugskonformation nicht enantiomerenrein vorliegen müssen, lag es nahe, lediglich diastereoselektive Synthesen zu entwerfen. Idealerweise sollte dabei unter Nutzung der Symmetrie der Systeme bidirektional gearbeitet werden. Iterative Syntheseschritte würden die Darstellung mehrerer Homologer des Dioxanylmethan-Bausteins mit einer Synthesestrategie erlauben und somit einen schnellen Zugang zu vielen Molekülen mit linearer Vorzugskonformation liefern. Die vorhandene Symmetrie erforderte zusätzlich, daß die benötigten Stereozentren ausschließlich unter Kontrolle durch das Substrat aufgebaut werden sollten.

Die Natur des Dioxanylmethan–Bausteins gab vor, sich mit der Synthese komplexer Polyole zu beschäftigen. Dieses Gebiet stellt das vielleicht am weitesten entwickelte Feld substratkontrollierter, diastereoselektiver Synthese in der Organischen Chemie dar. Zur Synthese der Zielmoleküle stand also ein Arsenal von Methoden zur Verfügung. Das anspruchsvolle Substitutionsmuster, bei dem jedes Stereozentrum in Nachbarschaft zu einem quartären Kohlenstoffatom liegt, stellte dennoch einen schweren Prüfstand für die bekannten Methoden dar, da diese meist an sterisch weniger gehinderten Substraten entwickelt worden waren.

4.1. Terdioxanylmethane 17, 21 und 23

4.1.1. Retrosynthese

Für die Synthese des Terdioxanylmethans **17** empfahl sich aufgrund der *meso*-Symmetrie der Verbindung ein bidirektionaler, diastereoselektiver Syntheseweg. Eine Retrosynthetische Überlegung (Abbildung 22) legt nahe, **17** auf das Dien **25** zurückzuführen. Dieses sollte, bei Verwendung einer geeigneten Schutzgruppe (z.B. PG = Benzyl), durch eine bidirektionale, chelatkontrollierte Addition einer Allylmetallverbindung an den Bisaldehyd **26** stereoselektiv darstellbar sein.

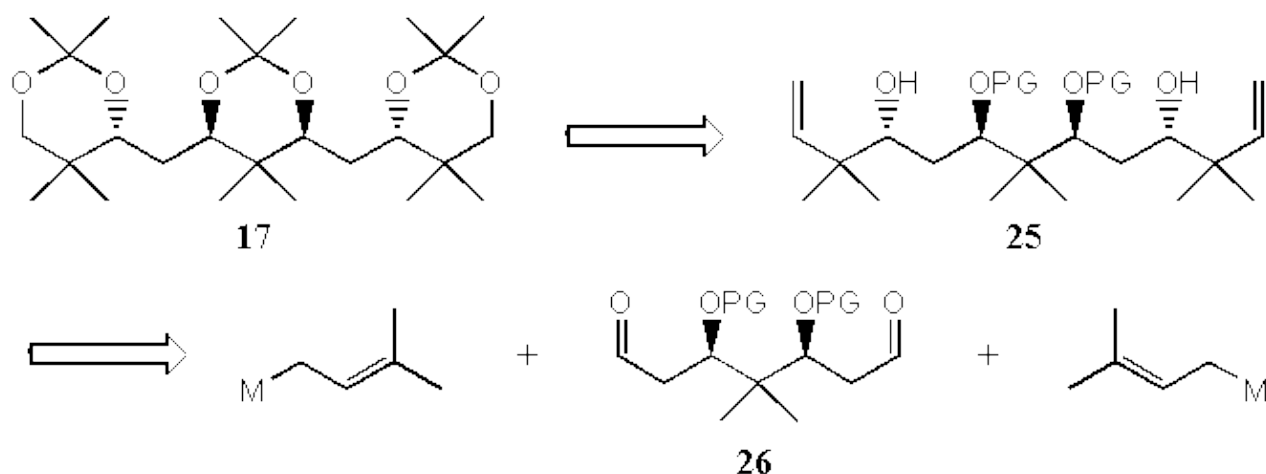


Abbildung 22

Der Bisaldehyd **26** ist leicht auf eine Ozonolyse des Bisolefins **27** zurückzuführen. Zur Darstellung von **27** wäre eine regioselective Öffnung des Bisepoxides **28** mit einer Vinylmetallverbindung denkbar (Abbildung 23). **28** sollte aus dem Diketon **29** durch eine substratdirigierte 1,3-*syn*-Reduktion der beiden Carbonylfunktionen und anschließende doppelte Cyclisierung dargestellt werden.

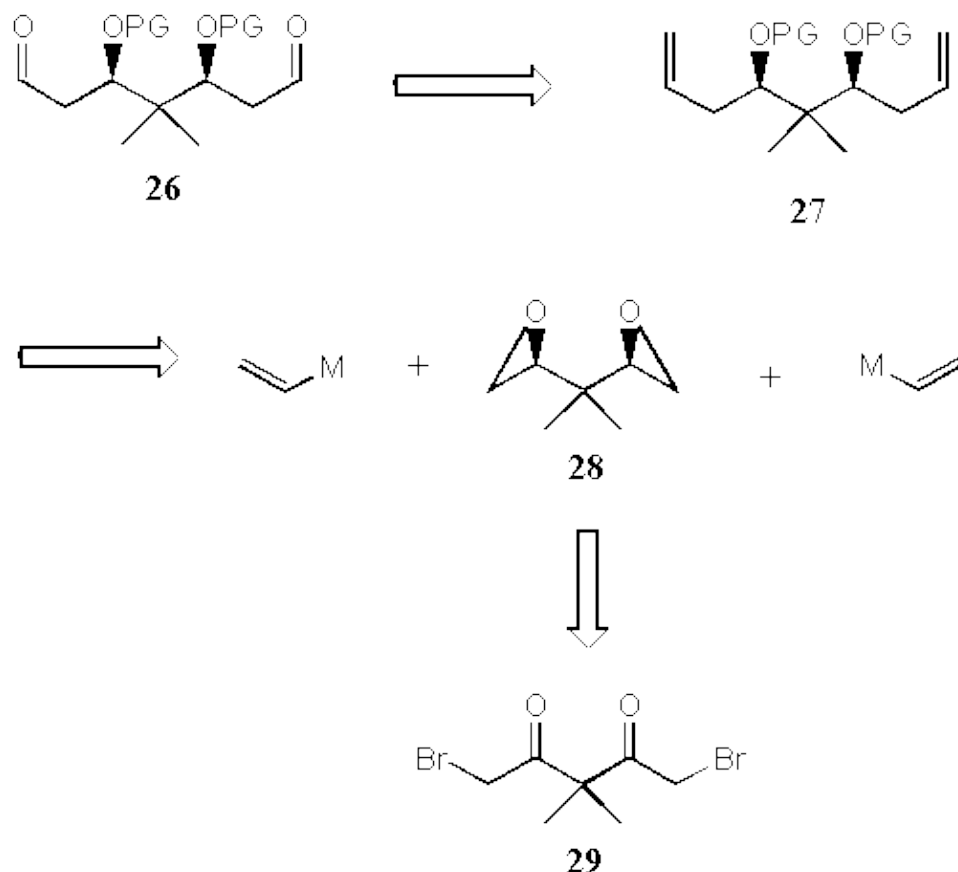


Abbildung 23

Die Synthese des Dibromketons **29** war literaturbekannt. Für die Bildung des Epoxides gab es Präzedenz aus der Arbeitsgruppe von Rychnovsky. Dieser konnte zeigen, daß das enantiomerenreine *anti*-Bischlorhydrin **30** (Abbildung 24) mit Hilfe von Kaliumhydroxid in das entsprechende Bisepoxid **31** überführt werden kann. Dieses konnte darauf mit einer Vielzahl von Nucleophilen, unter anderen auch Vinylolithium zum entsprechenden *syn*-Diol **32** geöffnet werden.

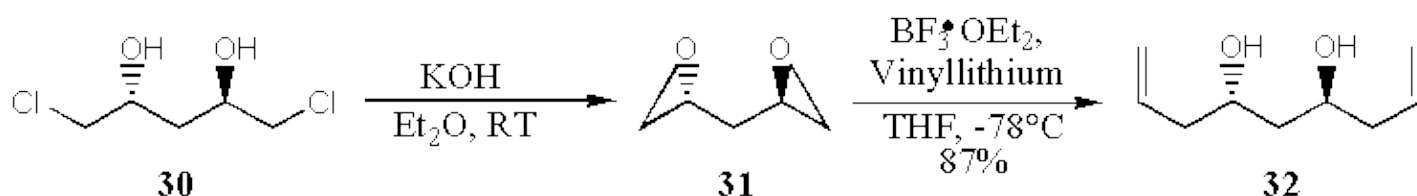


Abbildung 24

4.1.2. Synthese der Terdioxanylmethane 17, 21 und 23

Zu Beginn der Synthese sollte also Dibromketon **29** dargestellt werden und unter 1,3-*syn*-Reduktionsbedingungen in das Bisepoxid **28** überführt werden.

Dazu wurde, analog der beschriebenen Synthese von Staisny, Dimethylacetylaceton **34** durch Reaktion von Acetylaceton **33** mit Methyljodid und Kaliumcarbonat dargestellt. Das hergestellte Dimethylacetylaceton wurde durch Umsetzung mit Brom und Aluminiumbromid in das Dibromketon **29** überführt (Abbildung 25).

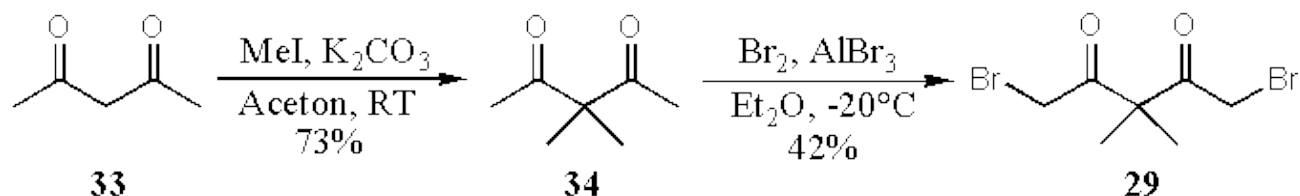


Abbildung 25

Als nächster Schritt sollte nun die substratkontrollierte 1,3-*syn*-Reduktion des Diketons durchgeführt werden. Hierfür boten sich mehrere literaturbekannte Methoden an.

Die Methode der Wahl sollte jedoch die von Maier entwickelte 1,3-*syn*-Reduktion von β -Hydroxyketonen sein, da diese an sehr ähnlichen Substraten durchgeführt worden war. Maier zeigte, daß mit Hilfe von Titan-tetrachlorid und Lithiumborhydrid Dimethylacetylaceton **34** in einer *syn:anti*-Selektivität von 92:8 und einer Ausbeute von 100% zum *syn*-Diol **36** reduziert werden kann (Abbildung 26).

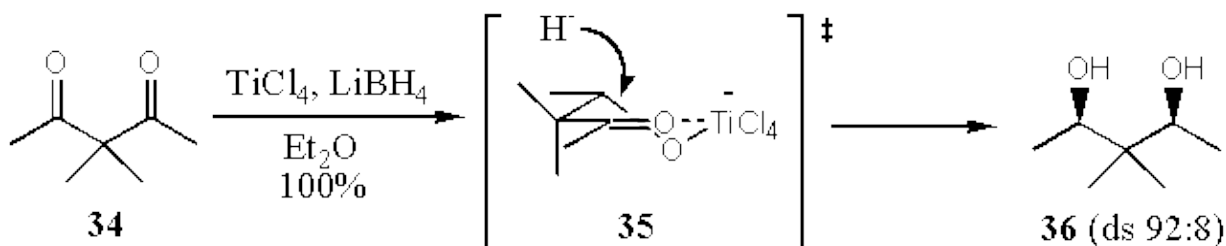


Abbildung 26

Maier macht für die hohe Stereoselektivität der Reaktion den Übergangszustand **35** verantwortlich, in dem das Titan durch ein Sechsringchelate zwischen Hydroxyl- und Ketogruppe einen Angriff des Hydridreagenzes aus pseudo-axialer Richtung begünstigt. Reizvoll war neben der Ähnlichkeit des Substrates zu Dibromketon **29** auch die Aufarbeitung der Reaktion mit Kalilauge, die eine sofortige Bildung des Epoxides erwarten ließ.

Bei Durchführung der Reaktion zeigte sich jedoch, daß nicht das erwartete Bisepoxid, sondern das aus einer 5-*exo-tet*-Cyclisierung hervorgehende *trans*-Furanol **38** gebildet wurde (Abbildung 27). Die relative Konfiguration des Furanols konnte durch eine Kristallstrukturanalyse aufgeklärt werden (siehe Anhang).

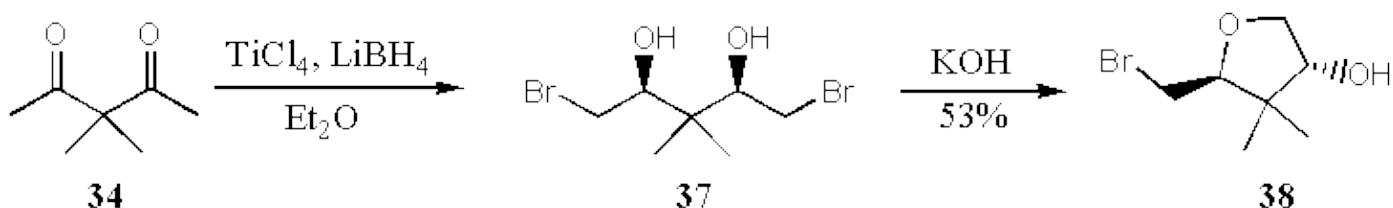


Abbildung 27

Offenbar ist hier der Thorpe-Ingold-Effekt der geminalen Dimethylgruppe dafür verantwortlich, daß – im Gegensatz zu der von Rychnovsky veröffentlichten Arbeit – nicht das Bisepoxid, sondern der Fünfring gebildet wurde.

Andere Reaktionsbedingungen (z.B. Diethylmethoxyboran/Natriumborhydrid) gaben in unterschiedlichen Ausbeuten und Selektivitäten Gemische des Bisbromhydrins **37** und des Furanols **38** aus denen jedoch unter Cyclisierungsbedingungen immer nur das Furanol hergestellt werden konnte.

Es mußte also ein neuer Weg zur Synthese des Bisaldehydes **26** gefunden werden. Dafür bot sich eine von Evans entwickelte Synthese β, δ -*syn*-dialkoxysubstituierter Carbonsäureester an. Evans zeigte dabei, daß α, β -ungesättigte δ -Hydroxycarbonsäureester mit Hilfe von Benzaldehyd und Kalium-*tert*-butanolat in das Halbacetal **40** überführt werden können. Dieses cyclisiert unter den Reaktionsbedingungen intramolekular auf die zum Ester konjugierte Doppelbindung (Abbildung 28). Da es sich um eine reversible Reaktion handelt,

wird ausschließlich das thermodynamisch stabilere *syn*-Produkt gebildet.

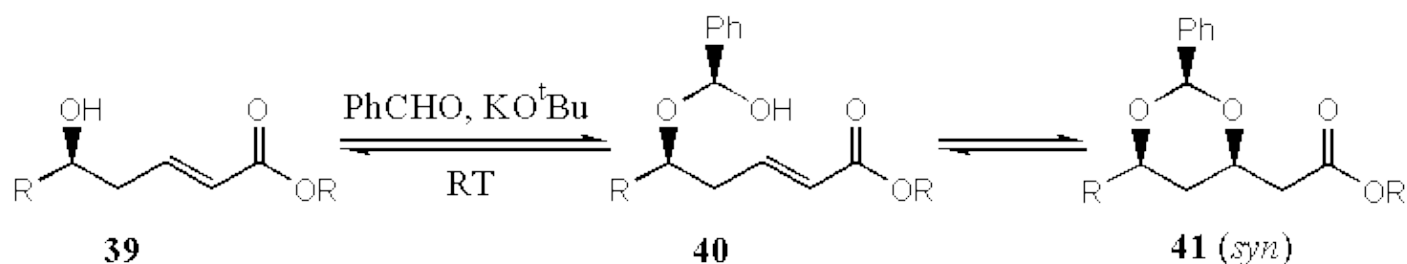


Abbildung 28

Bei Übertragung dieser Reaktion auf die geplante Synthese des Bisaldehydes **26** sollte dieser durch eine doppelte Oxidation des Diols **42** dargestellt werden (Abbildung 29). Für die Darstellung von Bisaldehyden aus Diolen mit Hilfe einer doppelten Swern-Oxidation gab es bereits Präzedenz. Das Diol **42** könnte, bei Wahl einer reduktiv entfernbaren Schutzgruppe (z.B. PG = Benzoyl), direkt aus dem Ester **43** durch doppelte Reduktion erzeugt werden. Ester **43** wäre dagegen durch die von Evans entwickelte Reaktion aus dem α, β -ungesättigten δ -Hydroxycarbonsäureester **44** darzustellen. Dessen Synthese sollte durch eine Wittig-Reaktion von β -Hydroxyaldehyd **45** mit dem stabilisierten Ylid **46** erfolgen.

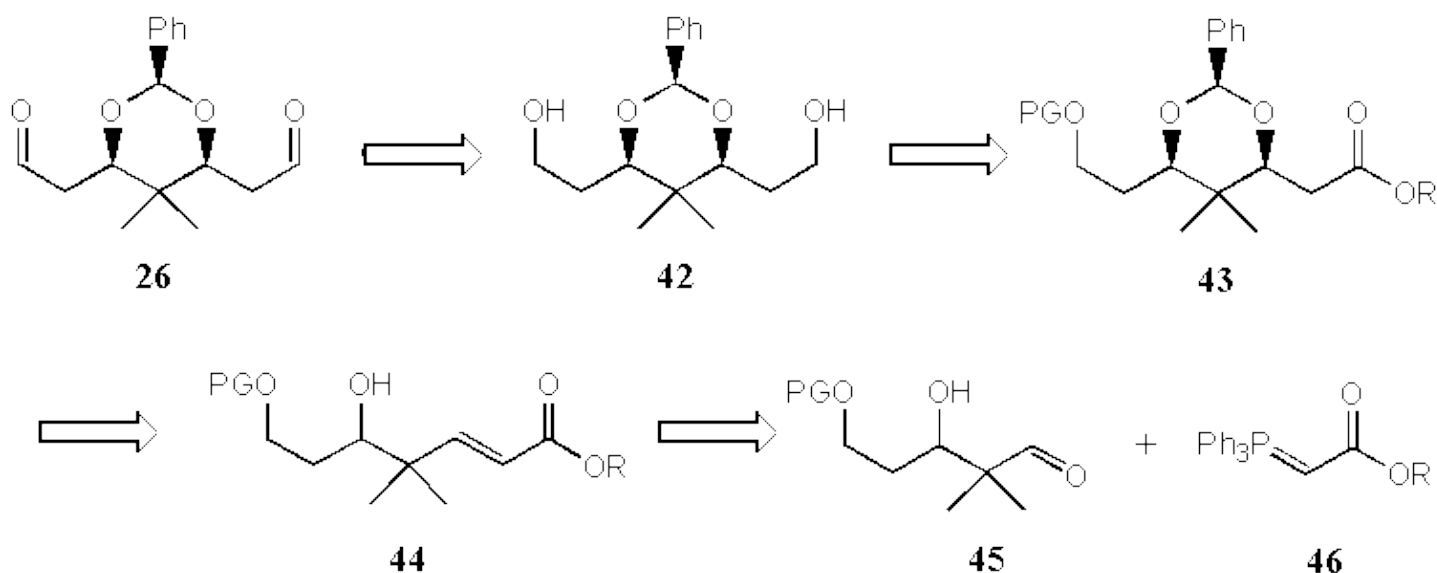


Abbildung 29

Zunächst sollte also β -Hydroxyaldehyd **45** dargestellt werden. Dazu wurde der literaturbekannte Aldehyd **47** mit Prenylmagnesiumbromid umgesetzt (Abbildung 30). Die unerwünschte Addition des Grignardreagenzes an die gewählte Benzoylschutzgruppe konnte dabei durch sehr langsame Zugabe des Grignardreagenzes bei tiefen Temperaturen unterdrückt werden. Eine Ozonolyse des β -Hydroxyolefins **48** ergab darauf den β -Hydroxyaldehyd **45** in guter Ausbeute.

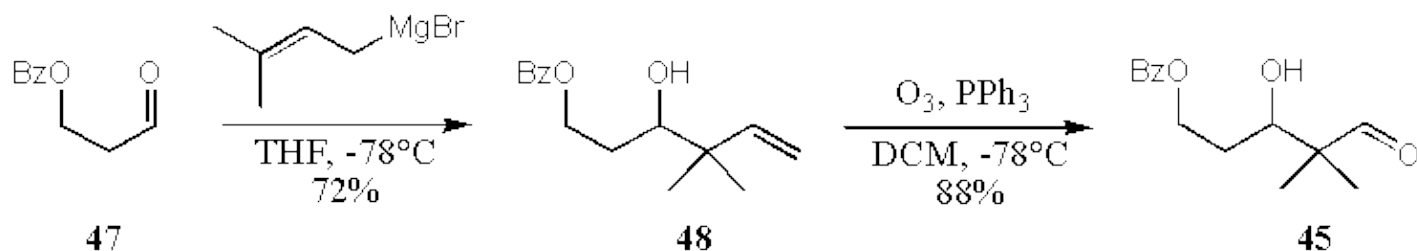


Abbildung 30

Mit dem Aldehyd sollte nun eine Wittig-Reaktion zum α, β -ungesättigten δ -Hydroxycarbonsäureester **44** durchgeführt werden. Dazu wurde **45** mit Hilfe des stabilisierten Ylides **46** in den α, β -ungesättigten Ester

überführt (Abbildung 31).

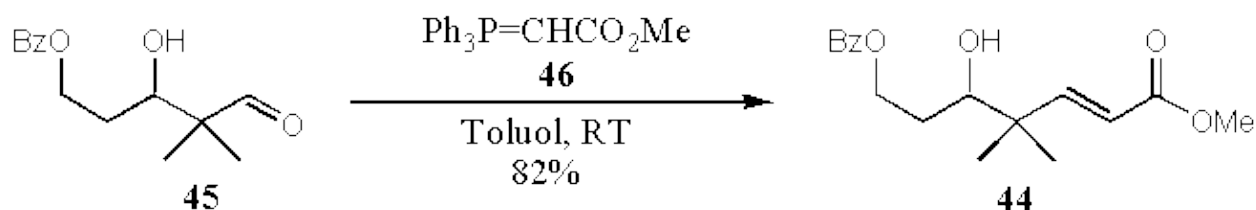


Abbildung 31

Der α,β -ungesättigten δ -Hydroxycarbonsäureester **44** sollte nun entsprechend den Bedingungen von Evans in das *syn*-Bezylidenacetal **41** überführt werden. Enttäuschenderweise war hier jedoch auch bei sorgfältiger Variation der Reaktionsbedingungen kein Umsatz festzustellen (Abbildung 32).

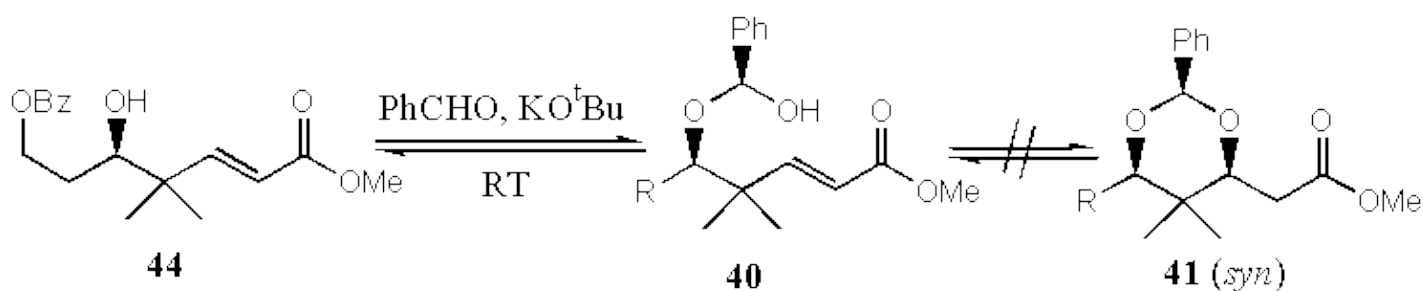


Abbildung 32

Vermutlich ist die Doppelbindung durch die geminale Dimethylgruppe sterisch zu überfrachtet, um die Cyclisierung des Halbacetales **40** zuzulassen. Der allgemein zu beobachtende Effekt der erleichterten Cyclisierung durch eine geminale Dimethylgruppe scheint hier keine Rolle gegenüber dem sterischen Anspruch der Dimethylgruppe zu spielen, durch den eine Reaktion verhindert wird.

Nach zwei mißglückten Versuchen zur Synthese des Bisaldehydes **26** mußte also nun ein dritter Weg beschritten werden. Dazu wurde **26** erneut auf das Dien **27** zurückgeführt. Dieses sollte durch eine bidirektionale Addition eines Allylmetallreagenzes an Dimethylmalon-aldehyd **49** dargestellt werden (Abbildung 33).

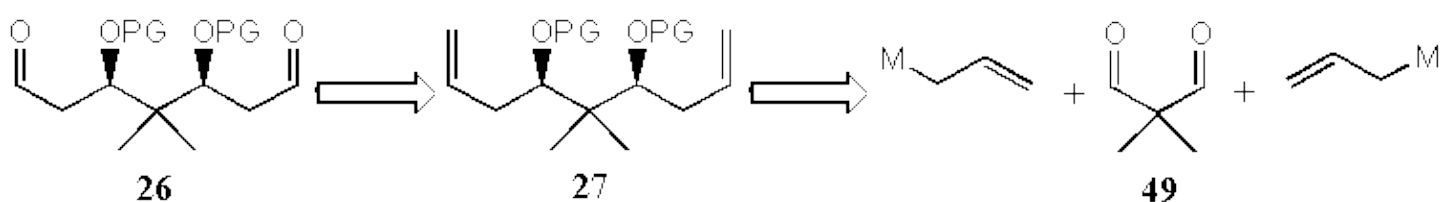


Abbildung 33

Diese Reaktion wurde bereits von Kahrs mit Hilfe eines *in situ* erzeugten Allylstannans durchgeführt (Abbildung 34). Die Stereoselektivität der Reaktion ist mit *syn:anti* ca. 2:1 nur mäßig und das entstandene Diastereomergemisch **50/51** ließ sich weder durch Flashsäulenchromatographie noch durch Umkristallisation trennen. Auch der Versuch, die Diastereomeren durch Überführung des Gemisches in die Acetonide sowie anschließende Flashsäulenchromatographie zu trennen, mißlang, da sich auch dadurch kein ausreichender Unterschied in den R_f -Werten ergab.

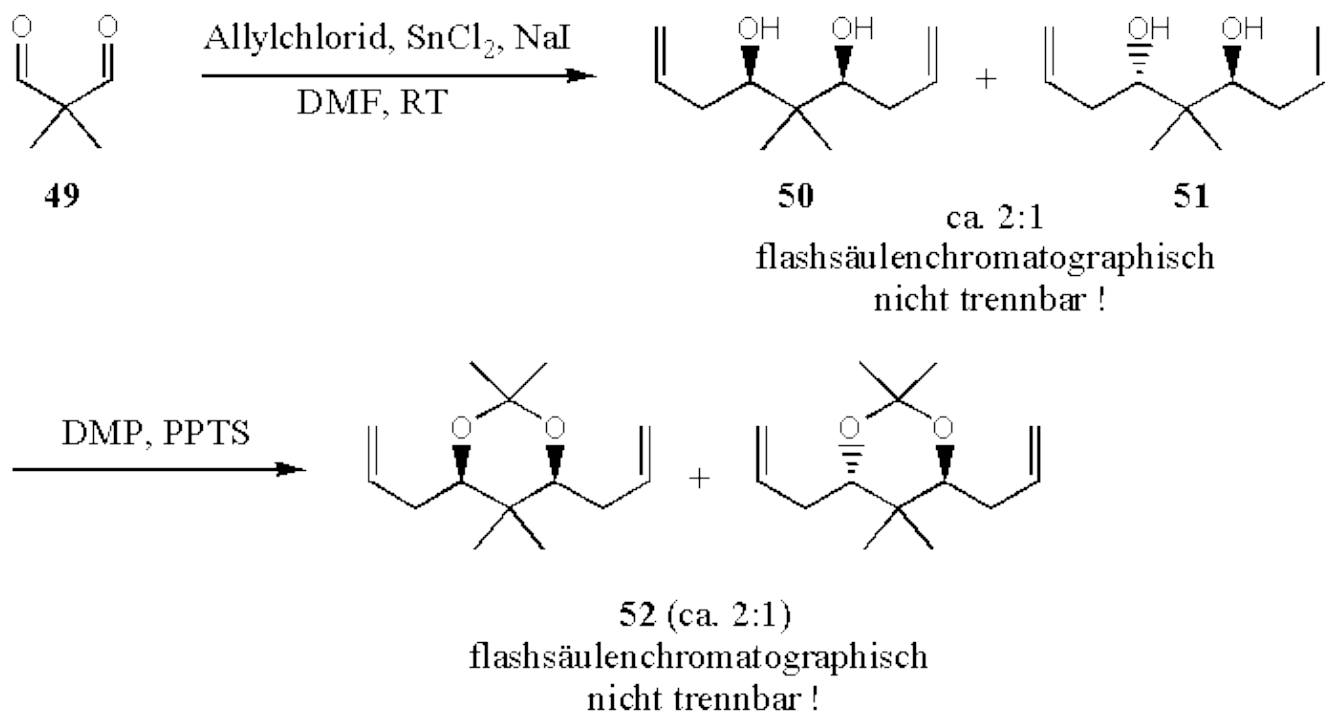


Abbildung 34

Es blieb jedoch offen, ob durch Verwendung anderer Schutzgruppen eine Trennung des Diastereomerengemisches **50/51** ermöglicht werden könnte. Hierfür könnte man es z.B. mit einer aromatischen Schutzgruppe versuchen.

Zunächst sollte jedoch das Diastereomerengemisch der Alkohole mit möglichst hoher Präferenz für das *syn*-Diastereomer dargestellt werden. Entsprechend der Vorschrift von Kahrs wurde also 2,2-Dimethylpropanediol **53** mit Hilfe einer bidirektionalen Swern-Oxidation in Dimethylmalonaldehyd überführt und sofort mit einem *in situ* hergestellten Prenylstannan zu den diastereomeren Diolen **50/51** umgesetzt (Abbildung 35). Die von Kahrs beobachtete Diastereoselektivität von *syn:anti* ca. 2:1 konnte dabei bestätigt werden. Versuche, diese nur mäßige *syn*-Selektivität der Reaktion zu verbessern, schlugen jedoch fehl. Es zeigte sich, daß andere Metall-Prenylverbindungen (z.B. Prenylgrignard) mit mäßigen bis guten Selektivitäten eher die Bildung des *anti*-Produkts begünstigten.

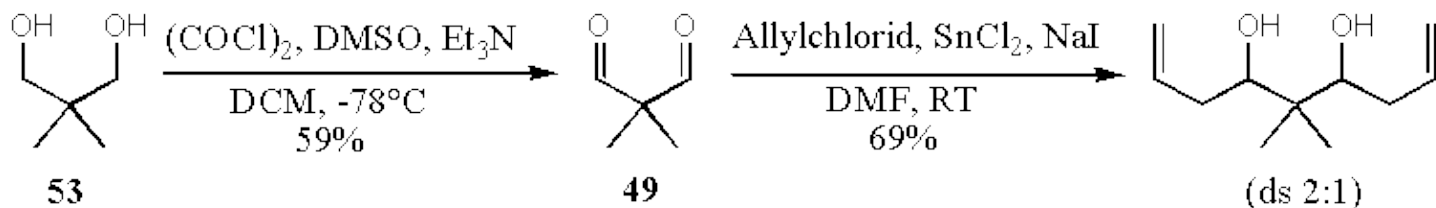


Abbildung 35

Die Zuordnung von *syn*- und *anti*-Diastereomer ließ sich leicht im ^{13}C -NMR-Spektrum des Gemisches durchführen. Das *syn*-Diol zeigt für die beiden diastereotopen Methylgruppen zwischen den Alkoholfunktionen zwei Signale (14.7 und 21.1 ppm). Beim *anti*-Diol dagegen sind diese Methylgruppen homotop und geben daher nur ein Signal (20.9 ppm).

Nachdem eine mäßige Selektivität bei der bidirektionalen Synthese des Diols **50** hingenommen werden mußte, sollte ein wirksames Verfahren zur Trennung der Diastereomeren entwickelt werden. Dazu wurde das Diastereomerengemisch des Diols mit Hilfe von Benzylbromid und Natriumhydrid in das Diastereomerengemisch der Monobenzylether **54** und **55** überführt (Abbildung 36). Diese ließen sich erfreulicherweise flashchromatographisch in den *syn*-Monobenzylether **54** und den *anti*-Monobenzylether **55** trennen.

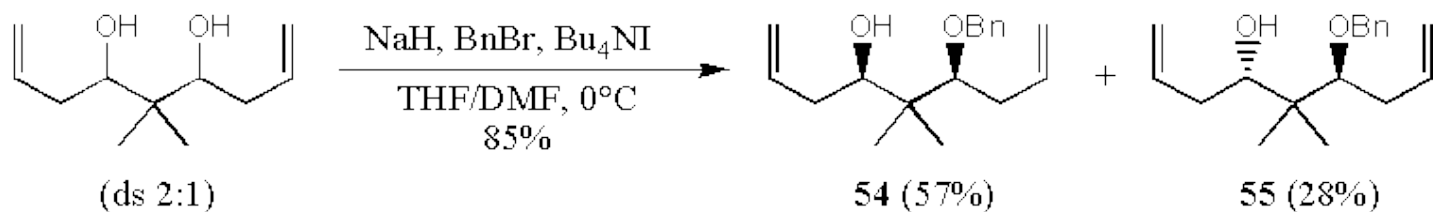


Abbildung 36

Ein Recycling des verbleibenden *anti*-Monobenzyloethers **55** konnte durch Oxidation der Alkoholfunktion zum Keton und anschließende substratdirigierte 1,3-*syn*-Reduktion durchgeführt werden. Für die Oxidation bot sich das Dess–Martin–Periodinan als Reagenz an, da diese Bedingungen eine Wanderung der Doppelbindung in Konjugation zur gebildeten Carbonylgruppe verhindern.

Umsetzung des *anti*-Alkohols **55** mit dem Dess–Martin–Periodinan unter den Bedingungen von Schreiber (Zusatz von Wasser) ergab das Keton **56** in guter Ausbeute (Abbildung 37).

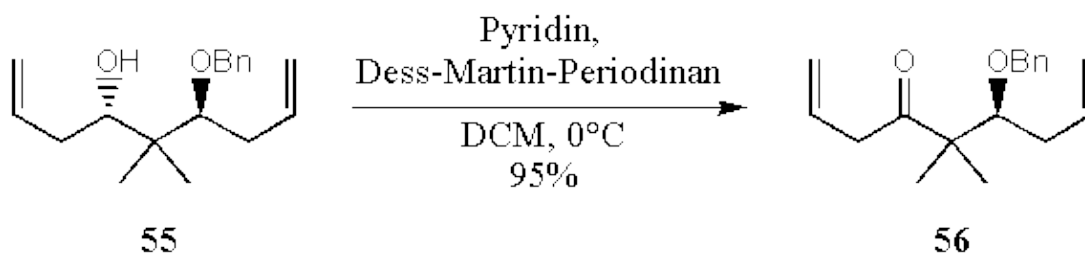


Abbildung 37

Für die diastereoselektive *syn*-Reduktion des β-Benzyloxyketons **56** empfahlen sich die Bedingungen von Matsuda. Dieser konnte in einer Studie zu einer formalen Synthese von Aplasmomycin zeigen, daß β-Benzyloxyketon **57** unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid bei tiefen Temperaturen mit ausgezeichneten *syn:anti*-Selektivitäten (16:1) in den Alkohol **58** überführt werden kann (Abbildung 38). Als optimal wurde ein Lösungsmittelgemisch Diethylether:Tetrahydrofuran von 9:1 beschrieben.

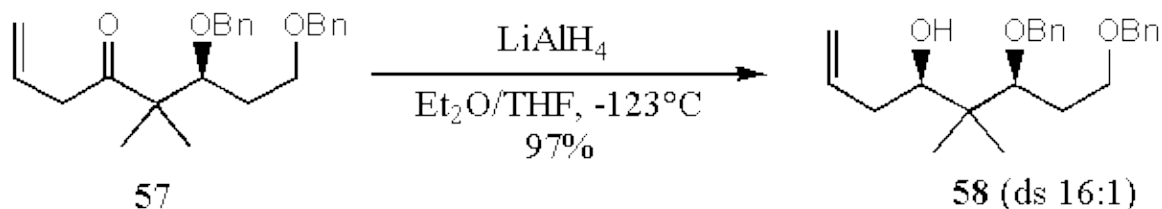


Abbildung 38

Die Anwendung dieser Reduktionsbedingungen auf das aus der Dess–Martin–Oxidation erhaltene Keton **56** führte jedoch nur zu einer Selektivität von 6:1 zu Gunsten des *syn*-Alkohols **54** (Abbildung 39). Bei größeren Ansätzen konnte sogar nur eine Selektivität von 4:1 beobachtet werden. Die einfache Durchführbarkeit und die hohen Ausbeuten lohnten dennoch diesen Recyclingprozeß.

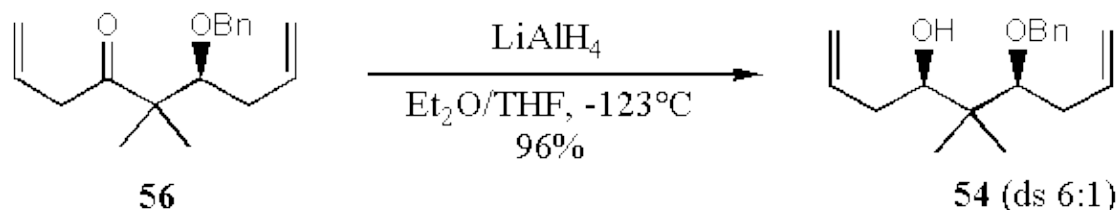


Abbildung 39

Aus dem *syn*-Monobenzyloether **54** sollte nun der Bisaldehyd **26** dargestellt werden. Dazu wurde **54** mit Hilfe von Benzyloxytrichloracetimidat zum Bisbenzyloether **27** umgesetzt (Abbildung 40). Dieser konnte darauf

durch eine Ozonolyse in guten Ausbeuten in den Bisaldehyd **26** überführt werden.

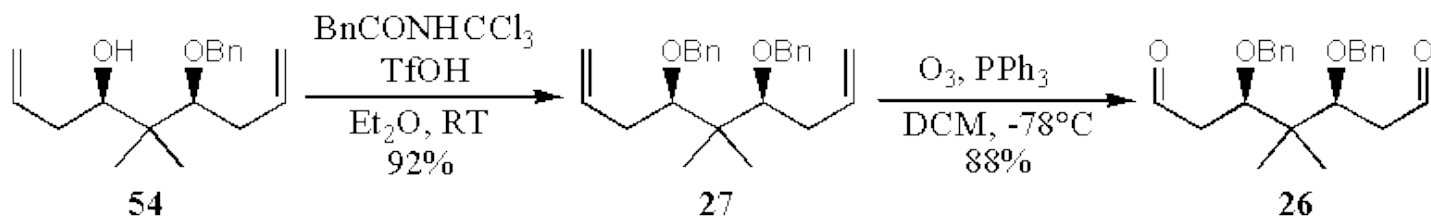


Abbildung 40

Nachdem eine Methode zum Aufbau des Bisaldehydes **26** mit der benötigten *syn*-Stereochemie im mittleren Teil des Zielmoleküls **17** gefunden worden war, stand als nächstes der Aufbau der 1,3-*anti*-Stereochemie im äußeren Teil an. Hierzu sollte eine diastereoselektive Addition an den Bisaldehyd **26** durchgeführt werden.

Als eine Möglichkeit zu einer 1,3-*anti*-selektiven Addition an **26** bot sich die von Reetz entwickelte Allylierung β -benzyloxy-substituierter Aldehyde an. Reetz konnte dabei unter Verwendung von Titantetrachlorid und Allylsilanen *anti:syn*-Selektivitäten von >90:1 erzielen (Abbildung 41).

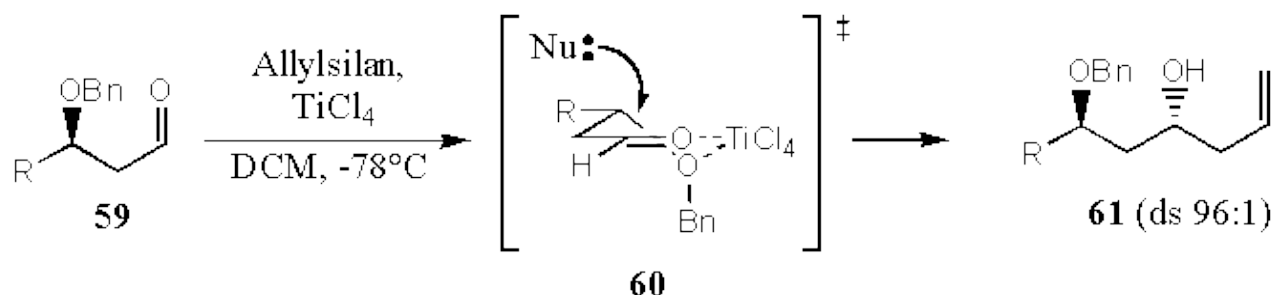


Abbildung 41

Für die hohe Stereoselektivität der Reaktion macht Reetz den Übergangszustand **60** verantwortlich, in dem ein Titanchelat den Angriff des Nucleophils aus einer pseudo-axialen Richtung begünstigt. Die Bildung von Titanchelaten unter den Reaktionsbedingungen konnte von Keck durch NMR-Untersuchungen belegt werden.

Die versuchte Umsetzung von Bisaldehyd **26** mit Titantetrachlorid und Trimethylprenylsilan, entsprechend der Reaktionsbedingungen von Reetz führte jedoch zu keiner Reaktion. Vermutlich ist dies auf die Bildung eines Titan-Chelates **62** mit den beiden Benzyloxy-gruppen, bei dem keine Aktivierung der Aldehydfunktionen stattfindet, zurückzuführen (Abbildung 42).

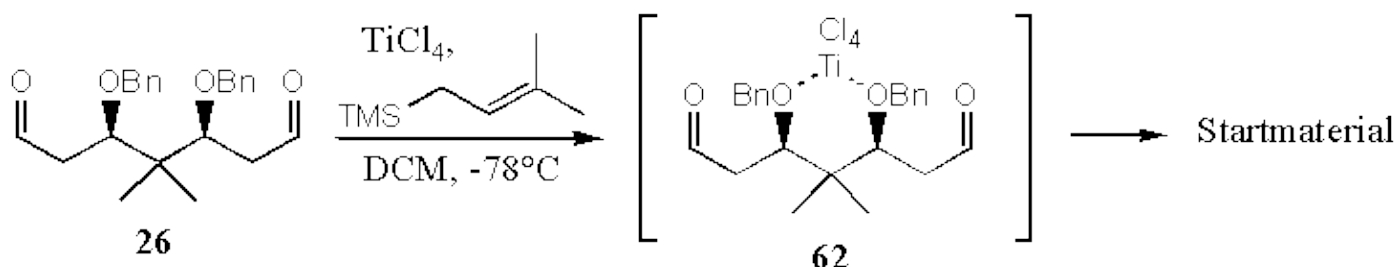


Abbildung 42

Auch bei Verwendung von anderen bidentaten Lewis-Säuren (Zinntetrachlorid oder Methylaluminiumdichlorid) statt Titantetrachlorid oder Tributylprenylstannan statt Trimethylprenylsilan konnte keine Reaktion festgestellt werden. Lediglich die Reaktion mit Prenylmagnesiumbromid ohne Zusatz einer Lewis-Säure ergab das erwünschte Dien als komplexes Diastereomerengemisch.

Es mußte also offenbar eine 1,3-*anti*-selektive Reaktion, die ohne die Verwendung einer bidentaten Lewis-Säure auskommt, benutzt werden. Hierzu wurde von Evans, eine *anti*-selektive Addition von Trimethylsilylenolethern an β -Alkoxyaldehyde entwickelt. Evans konnte dabei zeigen, daß unter Verwendung der monodentaten Lewis-Säure Botrifluorid-Etherat *anti:syn*-Selektivitäten von 91:9 erreicht werden (Abbildung 43).

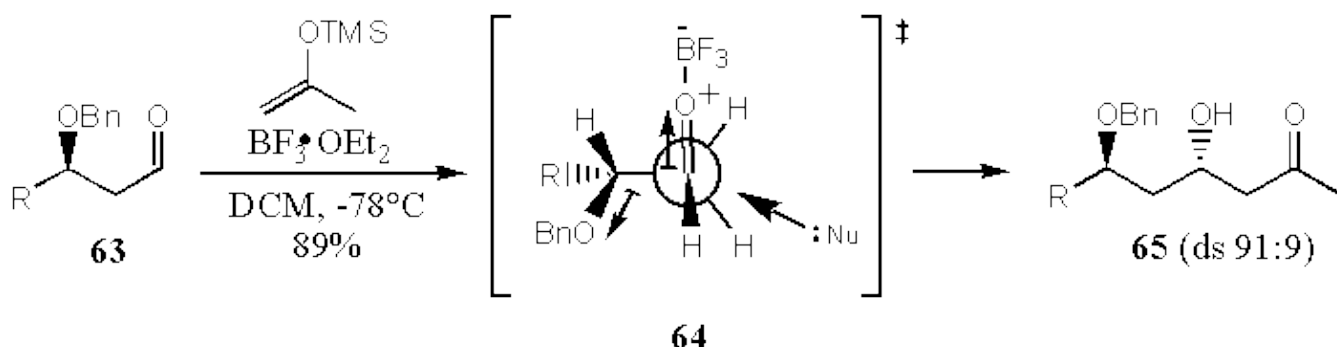


Abbildung 43

Dabei wird davon ausgegangen, daß Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen dem β -Alkoxy substituenten und der aktivierten Carbonylfunktion die Konformation **64** im Übergangszustand der Reaktion begünstigen. Die hohe Stereoselektivität der Reaktion ließe sich dann mit Hilfe einer dem Felkin-Anh-Modell, entsprechenden Einflugschneise des Nucleophils auf die Carbonylfunktion erklären.

Für die Addition von Allylsilanen fand Evans – im Gegensatz zu den von Reetz beschriebenen Bedingungen – schlechtere Selektivitäten (ca. 80:20), weshalb diese ungeeignet erschienen. Da der Synthesepfad jedoch eine spätere Überführung des Produktes in das Diol **66** vorsah, konnten auch andere Syntheseäquivalente für einzuführende Hydroxyethylen-Einheiten eingesetzt werden. Eine Möglichkeit wäre hier die Verwendung eines Silylketenacetals und anschließende Reduktion des erhaltenen Bisesters **67** zum Diol **66** (Abbildung 44).

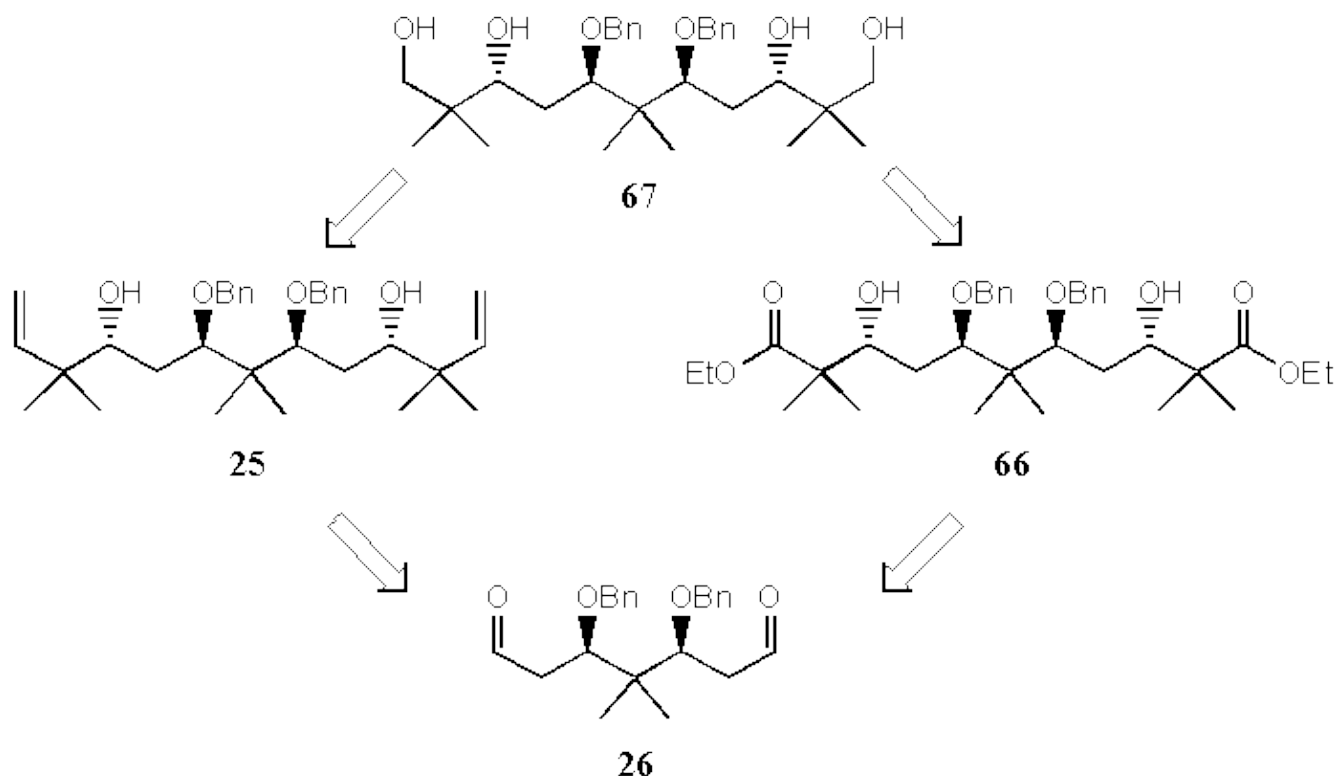


Abbildung 44

Evans hatte nicht untersucht, welche Selektivitäten in der Reaktion von Silylketenacetalen mit β -Alkoxyaldehyden zu erwarten waren. Die strukturelle Ähnlichkeit mit Silylenolethern und die hohe Nucleophilie dieser Verbindungen ließen jedoch erwarten, daß Silylketenacetale mit ähnlich hohen

Selektivitäten wie Silylenolether reagieren würden.

Die Reaktion von Silylketenacetal **68** mit Bisaldehyd **26** ergab Aldol **67** mit einer *anti:syn*-Selektivität von ca. 5:1 laut ^{13}C -NMR (Abbildung 45).

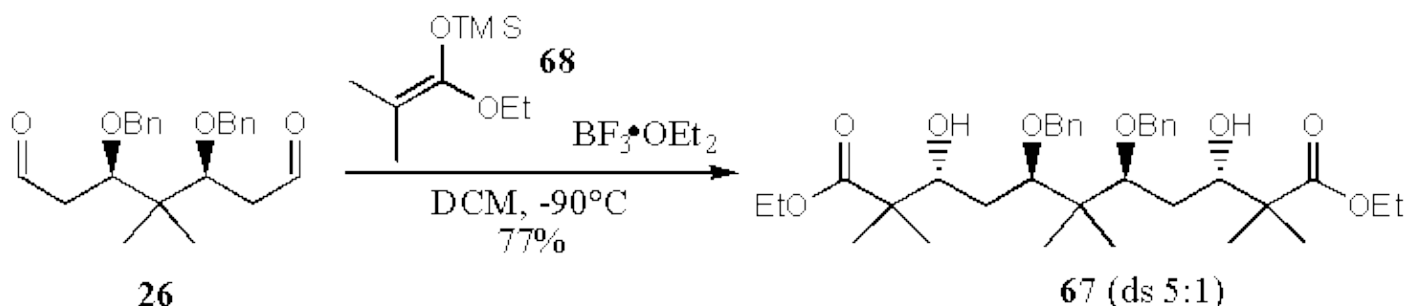


Abbildung 45

Die Zuordnung der beiden Diastereomeren erfolgte entsprechend der Regel von Hoffmann. Dieser hatte bei der Analyse der ^{13}C -NMR-Spektren zahlreicher γ -Alkoxyalkohole erkannt, daß diese vorwiegend in einer Wasserstoff-verbrückten Konformation vorliegen (Abbildung 46). Durch die Wasserstoffbrücke zeigen *syn*- und *anti*-Diastereomere charakteristische Unterschiede in ihren ^{13}C -NMR-Spektren. Das *syn*-Diastereomer liegt vorzugsweise in Konformation **69a** vor, in der beide Reste R_1 und R_2 eine pseudo-equatoriale Position einnehmen. Beim *anti*-Diastereomer (Konformation **70a/70b**) dagegen muß einer der Reste R_1 und R_2 eine pseudo-axiale Position einnehmen. Es ist daher zu beobachten, daß die ^{13}C -NMR-Signale der sauerstoff-substituierten Kohlenstoffatome bei dem *anti*-Diastereomer zu höherem Feld im Vergleich zum *syn*-Diastereomer verschoben werden.

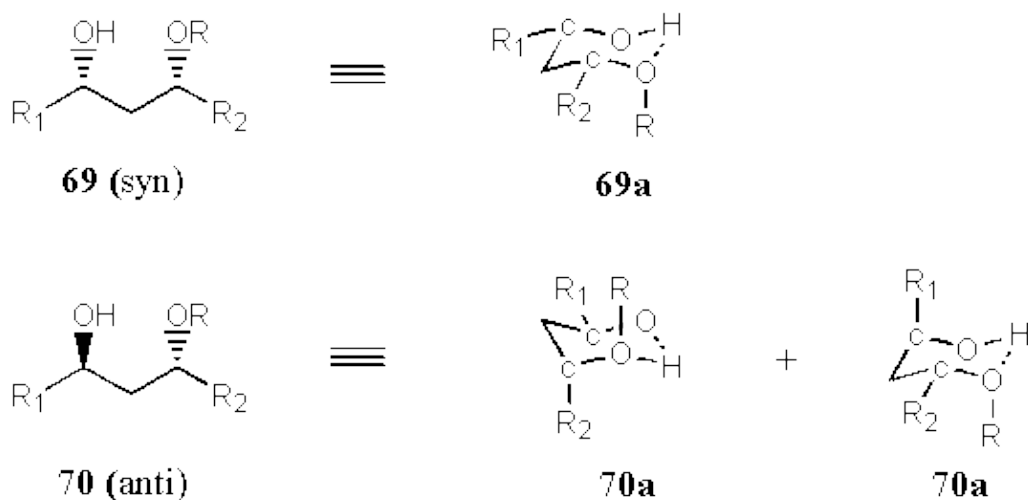


Abbildung 46

Da es für das *anti*-Diastereomer **70** prinzipiell zwei mögliche Konformationen gibt, betrachtet man am Besten die Summe der Verschiebungen der ^{13}C -Signale der sauerstoff-substituierten Kohlenstoffatome. Diese ist für die *syn*- γ -Alkoxyalkohole immer größer als für die *anti*- γ -Alkoxyalkohole.

Für den Bisester **67** mußten nun gleich zwei γ -Alkoxyalkohol-Paare betrachtet werden (Abbildung 47). Für das symmetrische Hauptdiastereomer wurde eine Summe von 155.9 ppm berechnet. Das unsymmetrische Minderdiastereomer zeigt dagegen Summen von 162.3 (*syn*) und 157.0 ppm (*anti*) und kann damit als das *anti,syn*-Diastereomer **71** zugeordnet werden. Folglich kann das Hauptdiastereomer aufgrund der deutlich kleineren Summe gegenüber dem *syn*- γ -Alkoxyalkohol-Paar des Minderdiastereomers als *anti,anti*-Bisester **67** identifiziert werden.

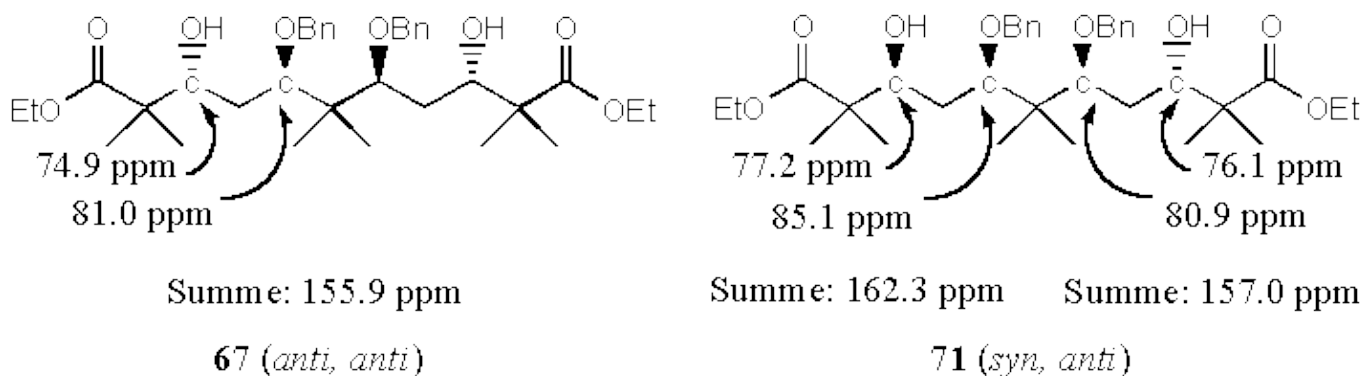


Abbildung 47

Nach der Zuordnung der relativen Konfiguration in Bisester **67** verblieb zur Fertigstellung des Zielmoleküls noch die Reduktion der Esterfunktionen, die Entfernung der Benzylschutzgruppen und die anschließende Schützung des Hexaols als Trisacetonid.

Dazu wurde der Bisester **67** mit Hilfe von Diisobutylaluminiumhydrid in das Tetraol **66** überführt. Aus diesem wurde durch hydrogenolytische Debenzylierung mit dem Pearlman-Katalysator (Palladiumhydroxid auf Kohle) und direkter Umsetzung des unaufgereinigten Polyols mit 2-Methoxypropen das Terdioxanylmethan **17** dargestellt (Abbildung 48).

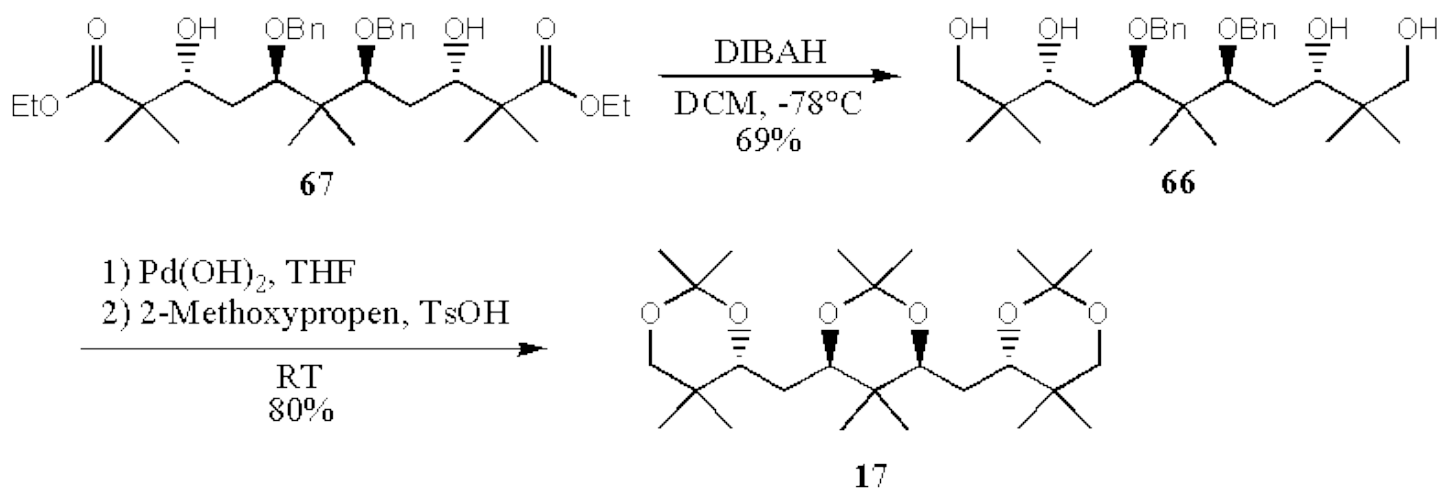


Abbildung 48

Terdioxanylmethan **17** konnte somit in 8 Stufen ausgehend von Dimethylmalonaldehyd dargestellt werden (Abbildung 49). Die Gesamtausbeute der Synthesesequenz betrug 14 %.

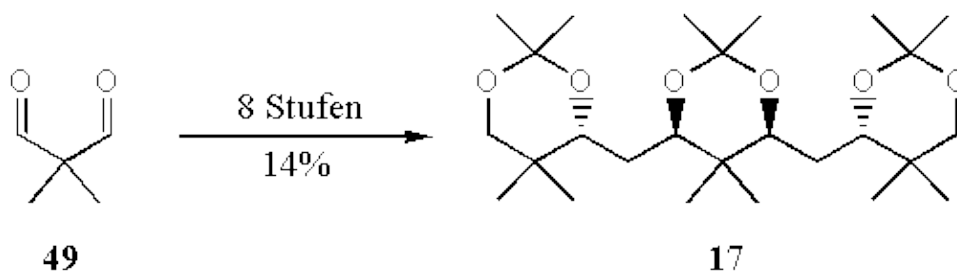


Abbildung 49

Ausgehend von den Erfahrungen der entwickelten Synthese sollte nun ein Zugangsweg zu gemischten Terdioxanylmethan-Systemen entwickelt werden, der auch als Ausgangspunkt für größere Poly-Dioxane eingesetzt werden kann.

Dazu beschäftigten wir uns noch einmal mit der dem Problem der Trennung des Gemisches der diastereomeren Diole **50** und **51** (siehe Seite 34): Da die Monobenzylierung nicht zwischen *syn*- und *anti*-Diol differenziert, ist eine flashsäulenchromatographische Trennung notwendig. Eine Schutzgruppe, die bei ihrer Einführung zwischen den beiden diastereomeren Diolen differenziert, würde dagegen eine solche Trennung vereinfachen. Hierfür bot sich die Einführung eines cyclischen Acetals anstatt der Monobenzylierung an. Es war bekannt, dass cyclische Acetale von *syn*-Diolen deutlich stabiler sind, als solche von *anti*-Diolen. Inwiefern dieser Unterschied für eine Differenzierung der diastereomeren Diole ausreichen würde, blieb jedoch offen.

Daher wurde das Diastereomerengemisch des Diols mit Anisaldehyddiethylacetal umgesetzt (Abbildung 50). Erfreulicherweise wurde aus den o.g. Gründen dabei fast ausschließlich das symmetrische *syn*-Acetal **72** gebildet.

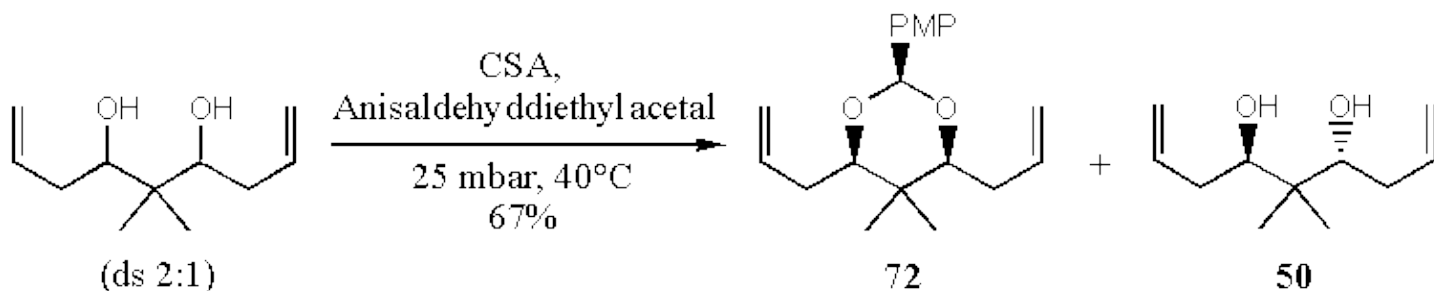


Abbildung 50

Die gute Selektivität der Acetalisierung erlaubt eine schnelle Synthese von **72** über die flashsäulenchromatographische Trennung zweier nicht diastereomerer Verbindungen. Die Synthese des Bisaldehyds **73** erfolgte erneut durch Ozonolyse (Abbildung 51). Die Umsetzung von **73** mit Silylketenacetal **68** entsprechend den in der vorherigen Synthese eingesetzten Bedingungen ergab Bisester **74** mit einer *anti:syn*-Selektivität von ca. 6:1 laut ^{13}C -NMR.

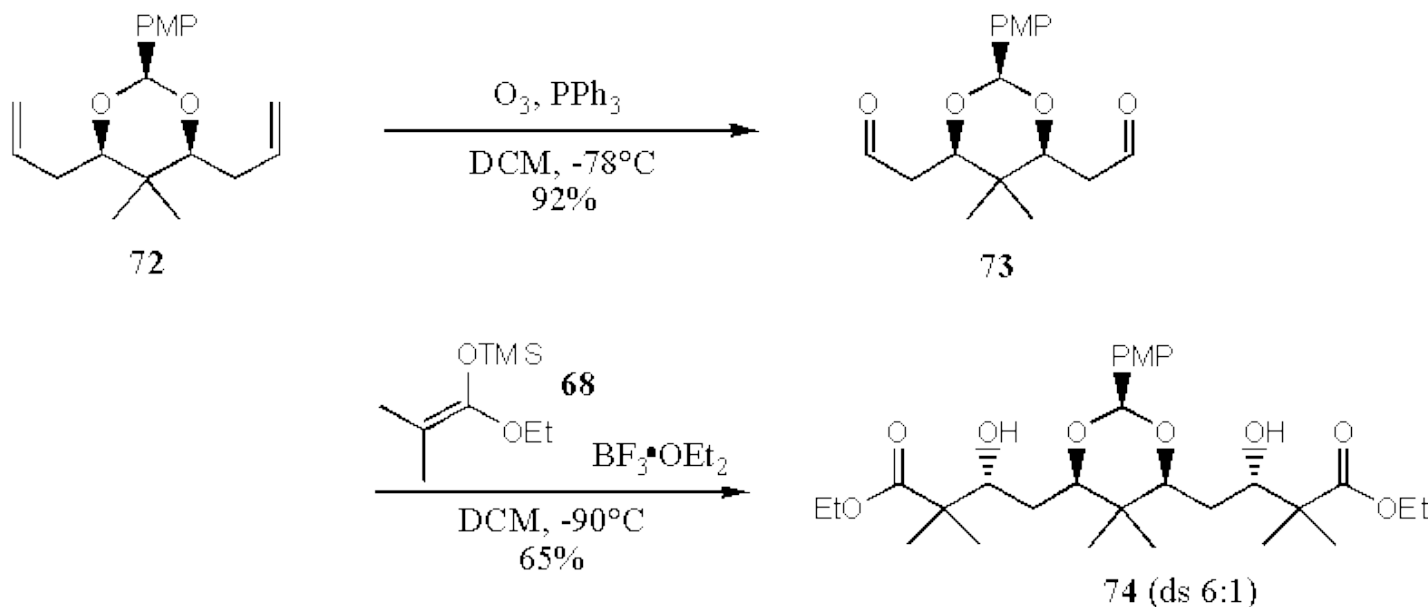


Abbildung 51

Die Diastereomeren von **74** konnten flashsäulenchromatographisch getrennt werden. Die Zuordnung der relativen Konfiguration erfolgte erneut entsprechend der Regel von Hoffmann (Abbildung 52). Für das symmetrische Hauptdiastereomer wurde aus den chemischen Verschiebungen der ^{13}C -Signale der sauerstoff-substituierten Kohlenstoffatome eine Summe von 154.7 ppm berechnet. Das unsymmetrische Minderdiastereomer zeigt dagegen Summen von 164.7 (*syn*) und 154.8 ppm (*anti*). Das unsymmetrische Diastereomer konnte damit als *anti,syn*-Bisester **75** zugeordnet werden. Folglich kann das Hauptdiastereomer aufgrund der deutlich kleineren Summe gegenüber dem *syn*- γ -Alkoxyalkohol-Paar des

Minder–diastereomers als *anti,anti*–Bisester **74** identifiziert werden.

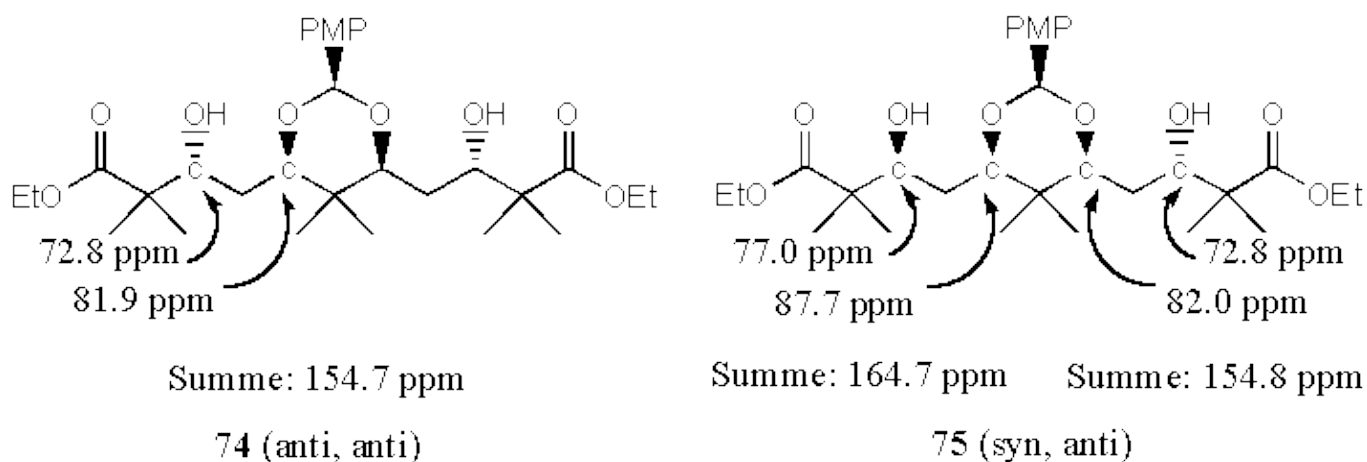


Abbildung 52

Die Reduktion der Esterfunktionen mit Lithiumborhydrid führte zum Tetraol **76** (Abbildung 53). Dieses konnte nun für die Synthese von unterschiedlich substituierten Terdioxanyl–methanen benutzt werden. Die Umsetzung mit Anisaldehyddiethylacetal ergab 4–Methoxybenzyl–Terdioxanylmethan **21**. Bei Umsetzung des Tetraols **76** mit 2–Methoxypropan wurde dagegen das gemischte Terdioxanylmethan **23** gebildet.

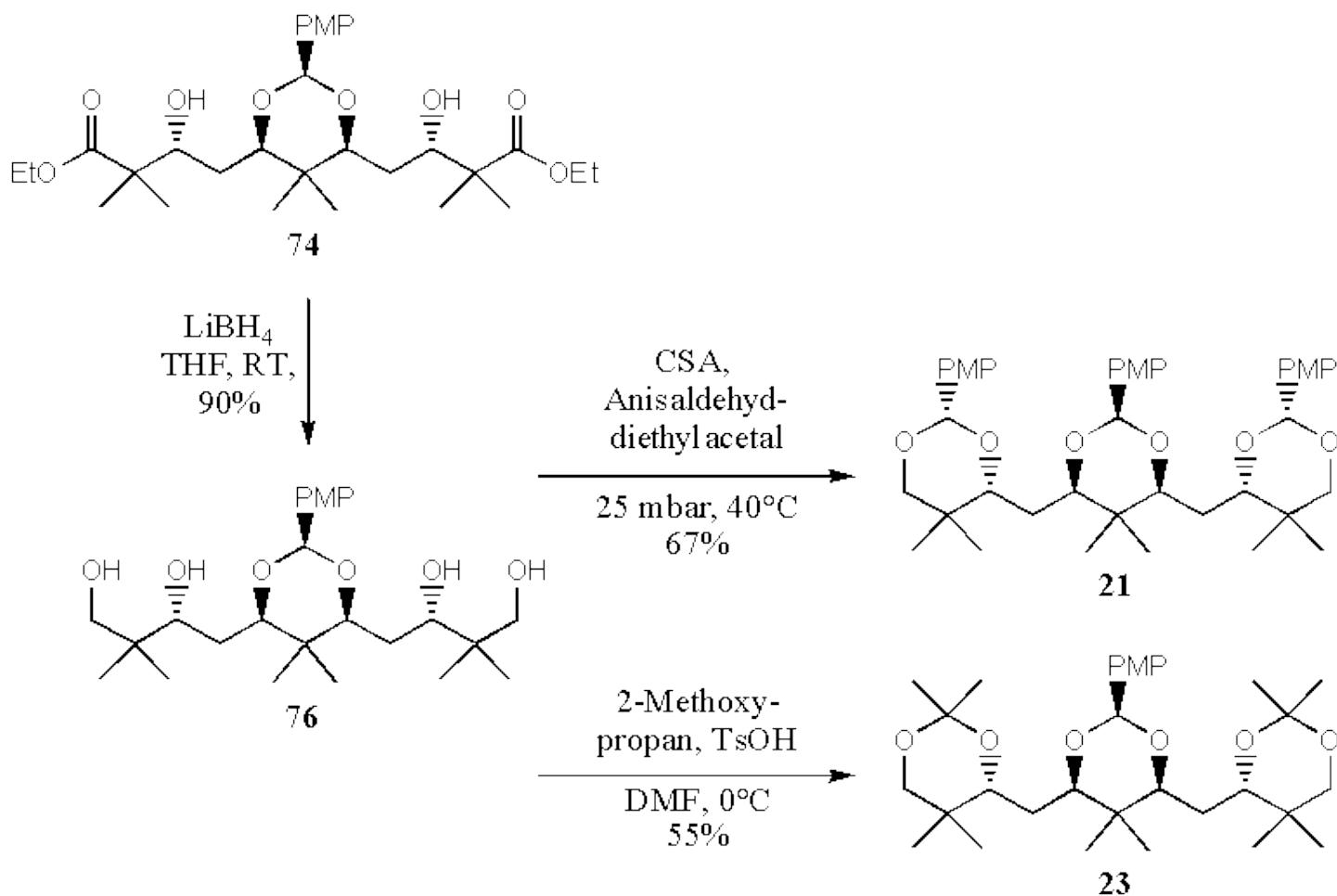


Abbildung 53

Die bidirektionale Synthese der beiden Terdioxanylmethane **21** und **23** gelang also in jeweils 6 Stufen ausgehend von Dimethylmalonaldehyd (Abbildung 54). Die Gesamtausbeute der beiden Synthesesequenzen betrug 17 % für das Ter–2–(4–Methoxybenzyl)dioxanylmethan **21** und 14 % für das gemischte Terdioxanylmethan **23**.

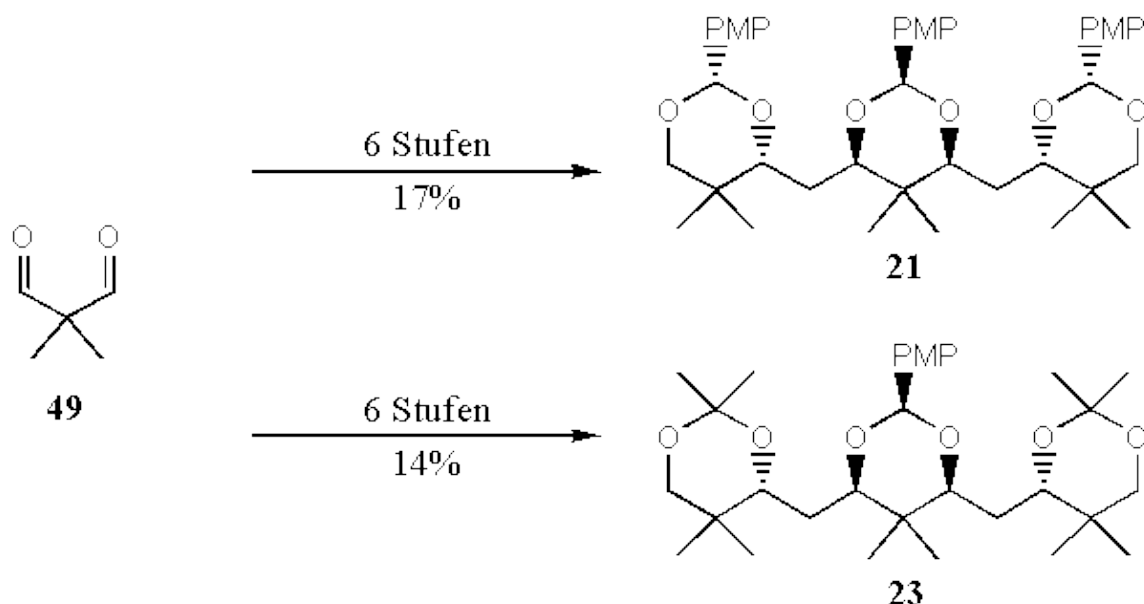


Abbildung 54

4.2 Quinquedioxanylmethane 19 und 24

4.2.1. Retrosynthese

Die Analyse des ^1H -NMR-Spektrums (CDCl_3) der Terdioxanylmethane **17**, **21** und **23** hatte gezeigt, daß die Protonen an einem 5,5-Dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)dioxanylmethanring in **21** und **23** einen deutlichen Tieffeld-shift gegenüber denen an einem 2,2,5,5-Tetramethyldioxanylmethanring in **17** und **23** erfahren (Abbildung 55). Das ^1H -NMR-Spektrum des gemischt substituierten Terdioxanylmethans **23** ist daher leichter zu interpretieren als die der homogen substituierten Terdioxanylmethane **17** und **21**.

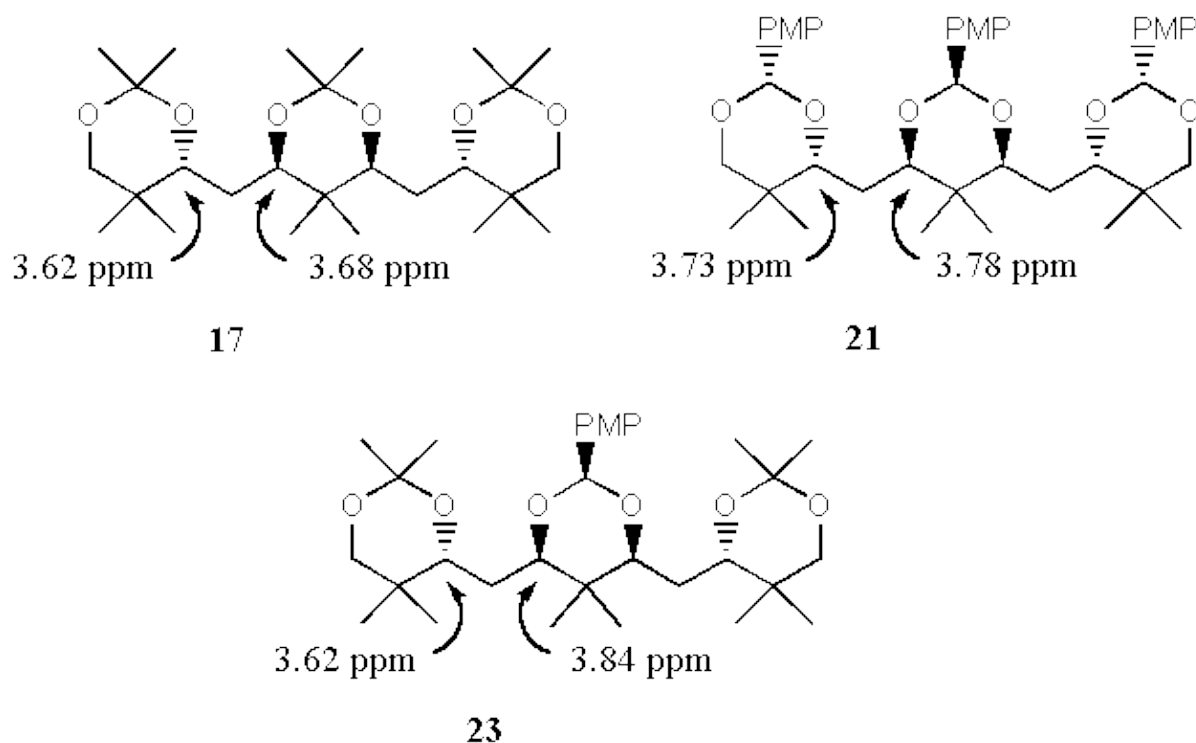


Abbildung 55

Es liegt daher nahe, ein komplexeres Quinquedioxanylmethan als ein gemischt substituiertes aufzubauen, um sonst zu erwartende Überlagerungen in den ^1H -NMR-Signalen zu vermeiden. Als nächst höheres Homologes

zu den Terdioxanylmethanen würde sich daher Quinquedioxanylmethan **24** als Synthesziel empfehlen (Abbildung 56).

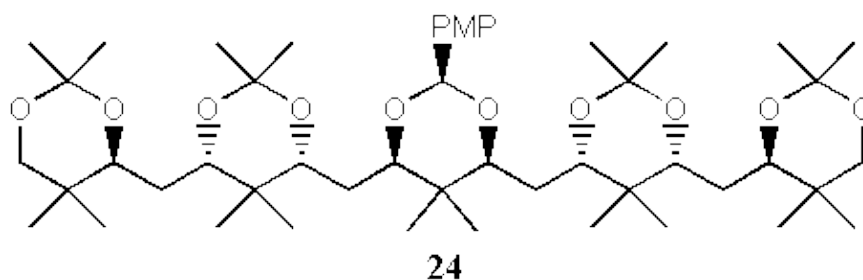


Abbildung 56

Die Synthese der Terdioxanylmethane hatte darüber hinaus gezeigt, daß Bisaldehyde bei Aktivierung durch Bortrifluorid–Etherat mit Silylketenacetalen unter Erhalt hoher *anti*–Selektivitäten umgesetzt werden können. Für die Synthese des nächst höheren homologen Quinquedioxanylmethans blieb aber die Frage nach einer effizienten Reaktion, die eine bidirektionale Kettenverlängerung unter Übertragung der bereits aufgebauten stereochemischen Information ermöglichen würde.

Eine Reaktion, die eine solche Kettenverlängerung ermöglichen würde, wurde kürzlich von Paterson und Evans unabhängig voneinander beschrieben. Beide hatten gezeigt, daß β –Benzyloxyketone bei Enolisierung mit Dicyclohexylborchlorid oder Dibutylbortriflat und anschließender Umsetzung mit achiralen Aldehyden 1,5–*anti*–Aldole in Selektivitäten von bis zu 98:2 erzeugen können (Abbildung 57). Evans konnte darüber hinaus zeigen, das bei β –Trialkylsilyloxyketonen keine Selektivität zu beobachten ist.

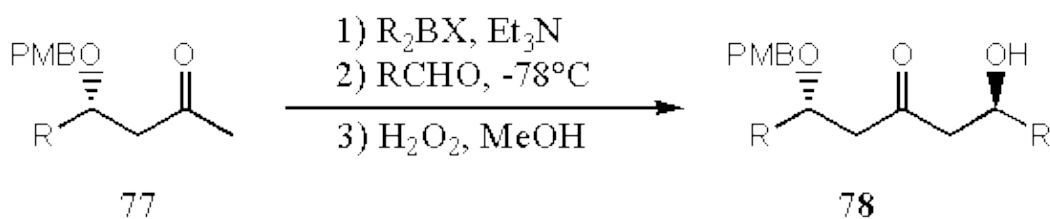


Abbildung 57

Unter Verwendung dieser 1,5–*anti*–selektiven Aldolreaktion und der in der Synthese der Terdioxanylmethane benutzten 1,3–*anti*–selektiven Aldolreaktion ergäbe sich für ein Quinquedioxanylmethan folgende Retrosynthese:

Quinquedioxanylmethan **24** wäre auf das Polyol **79** zurückzuführen (Abbildung 58). Dieses sollte durch eine substratdirigierte *anti*–Reduktion des β –Hydroxyketons **80** dargestellt werden.

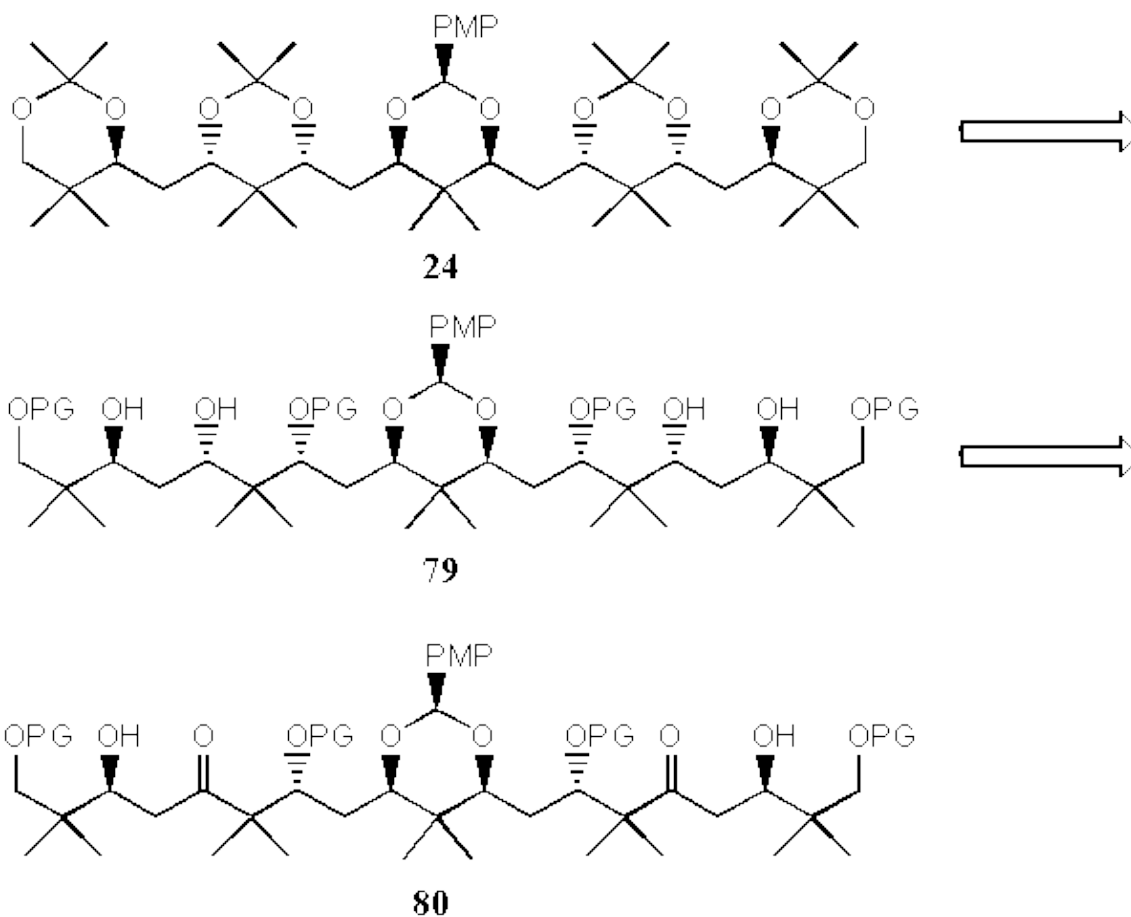


Abbildung 58

b

–Hydroxyketon **80** könnte nun aus Keton **81** und Aldehyd **82** mit Hilfe einer bidirektionalen 1,5-*anti*-selektiven Aldolreaktion, unter Verwendung der Bedingungen von Paterson und Evans, hervorgehen (Abbildung 59). Das Keton dagegen wäre aus einer bidirektionalen 1,3-*anti*-selektiven Aldolreaktion des aus der Synthese des Terdioxanylmethans bekannten Aldehyds **73** mit Silylketenacetal **83** darzustellen.

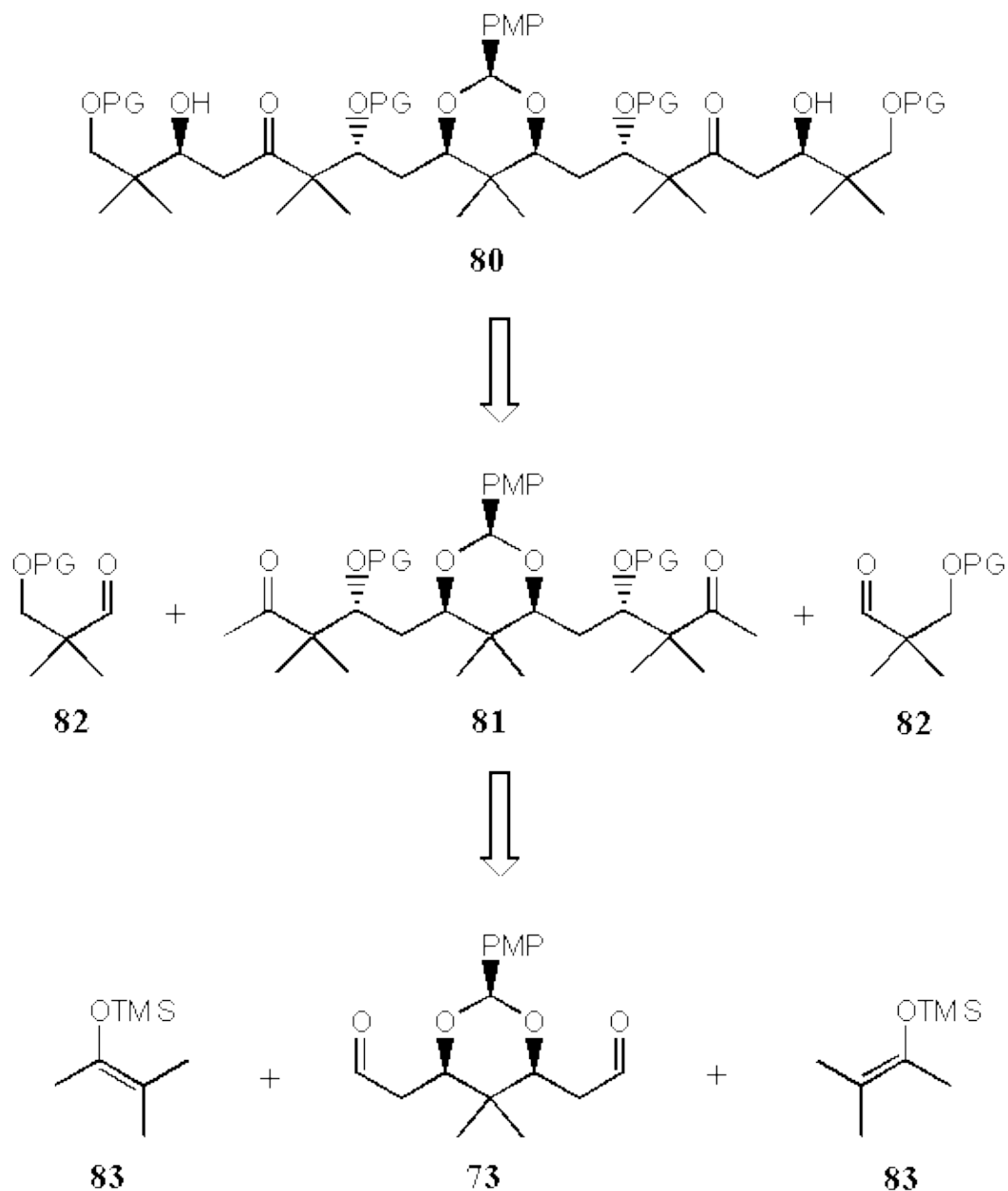


Abbildung 59

Aufgrund der hohen Komplexität des Quinquedioxanylmethans sollten sowohl die 1,3-*anti*- als auch die 1,5-*anti*-selektive Aldolreaktion zunächst monodirektional an einem einfachen Modellsystem durchgeführt werden. Hierfür bot sich das System **84** an, das genau einer Hälfte des Quinquedioxanylmethans entspricht (Abbildung 60). **84** sollte entsprechend der geplanten Synthese für das Quinquedioxanylmethan aus dem 4-Methoxybenzyl-geschützten β -Alkoxyketon **85** und Aldehyd **86** hergestellt werden. **85** wäre aus β -Hydroxyketon **87** darzustellen, das sich auf den Aldehyd **88** und den Silylenolether **83** zurückführen läßt.

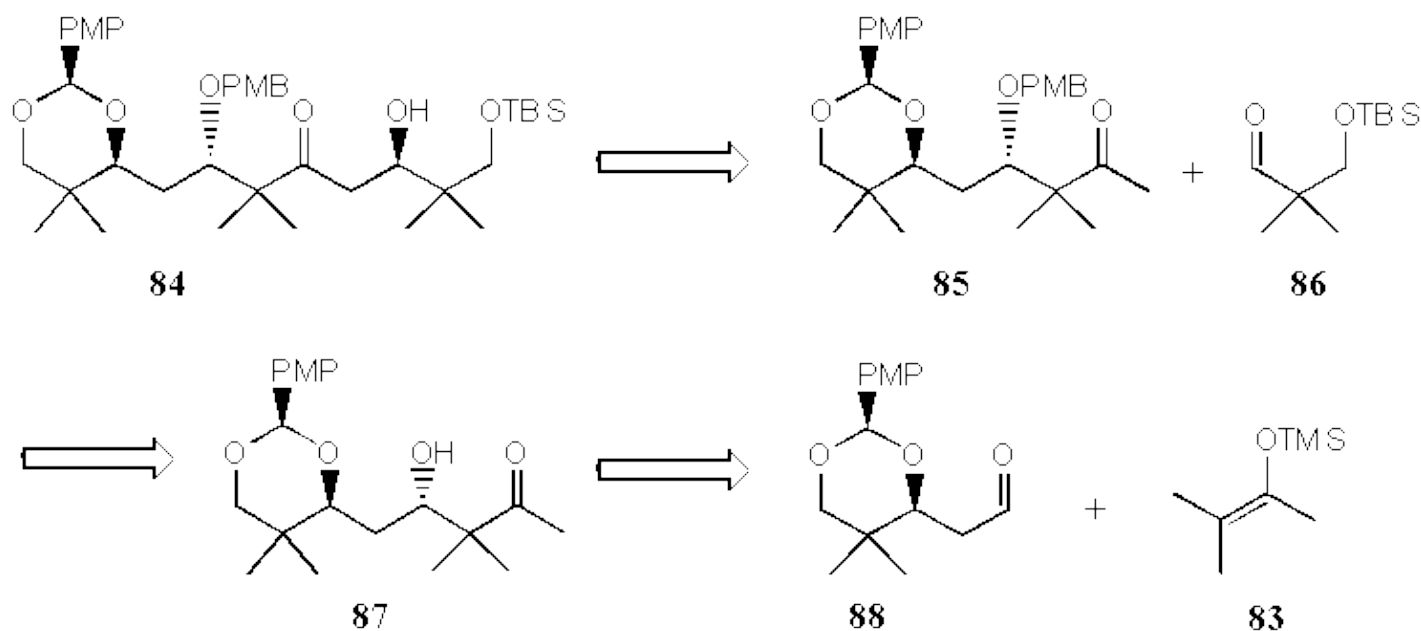


Abbildung 60

4.2.2. Synthese eines Modellsystems

Zunächst sollte der Modellaldehyd **88** synthetisiert werden. Dazu wurde der Aldehyd **86** mit Hilfe von Allylmagnesiumchlorid in den Alkohol **89** überführt (Abbildung 61). Die Silylschutzgruppe wurde mit Flußsäure in Acetonitril entfernt und das erzeugte Diol mit Anisaldehyddiethylacetal zum 4-Methoxybenzylidenacetal **91** umgesetzt. Dieses konnte durch Ozonolyse in den Modellaldehyd **88** überführt werden.

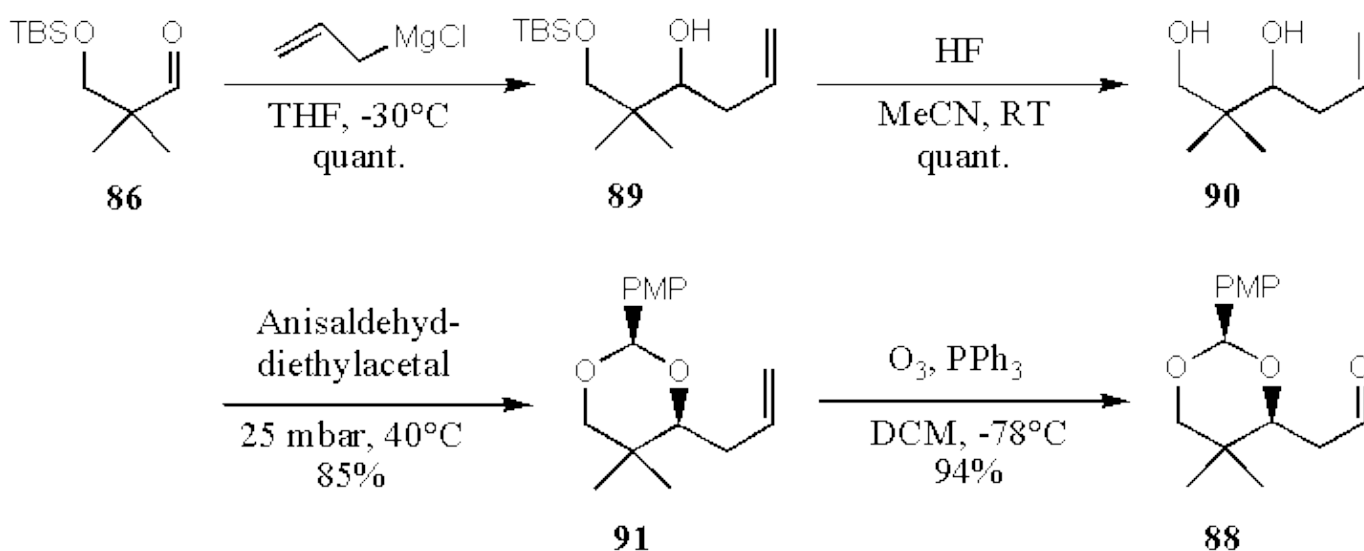


Abbildung 61

Die Reaktion von Aldehyd **88** mit dem Silylenolether **83** ergab Aldol **87** mit einer Diastereoselektivität *anti:syn* von ca. 12:1 laut ^{13}C -NMR (Abbildung 62).

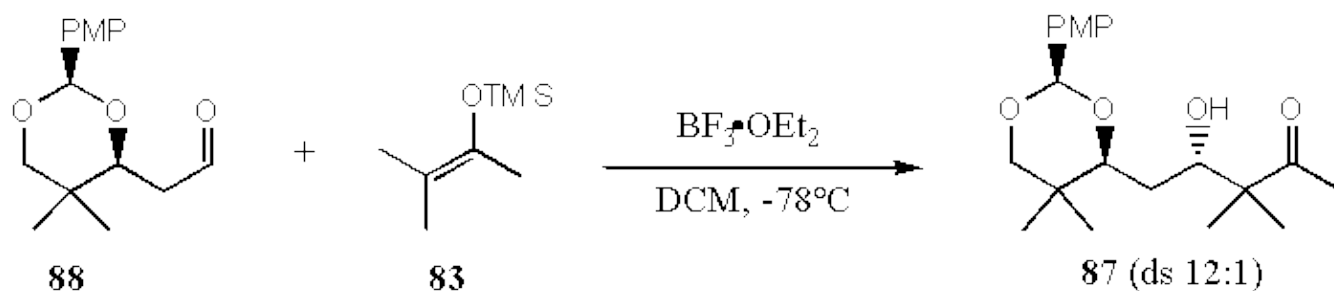


Abbildung 62

Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte erneut entsprechend der Regel von Hoffmann. Die Summe der Verschiebungen der ^{13}C -Signale der sauerstoff-substituierten Kohlenstoffatome im Hauptdiastereomer, dem *anti*-Benzyloxyalkohol **87**, beträgt 153.4 ppm und ist damit deutlich niedriger als die des Minderdiastereomers, dem *syn*-Benzyloxyalkohol **92**, für das sich eine Summe von 164.4 ppm errechnet (Abbildung 63).

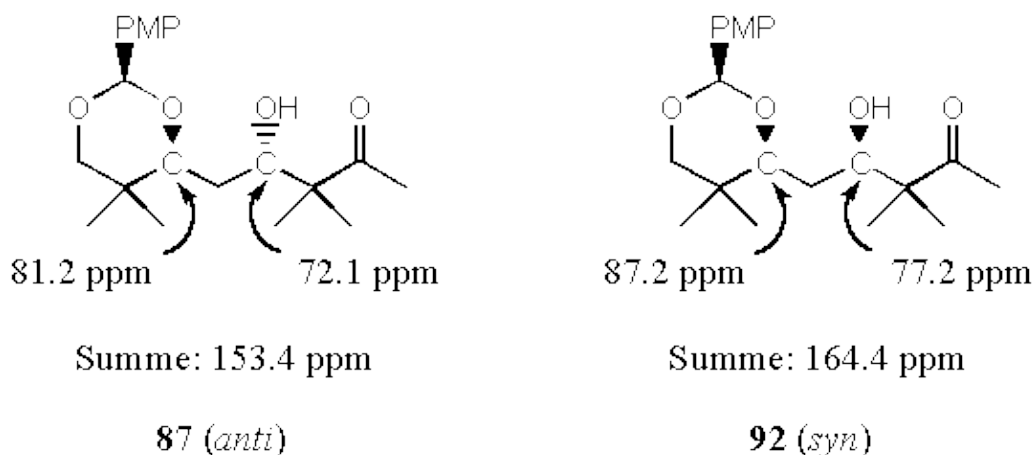


Abbildung 63

Nach der erfolgreichen Durchführung der 1,3-*anti*-selektiven Modell-Aldolreaktion und dem Beweis der Stereochemie des Produktes, galt es nun eine Schützung der freien Alkoholfunktion als 4-Methoxybenzylether durchzuführen. Dieses gestaltete sich, aufgrund der unerwartet hohen Empfindlichkeit des β -Hydroxyketons **87**, schwieriger als erwartet.

Die Verwendung von Natriumhydrid und 4-Methoxybenzylbromid führte zu erheblichen Anteilen an Retroaldolreaktion. Auch das von Iversen eingeführte 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat führte unter den Literaturbedingungen zur Zersetzung des Eduktes. Hohe Umsätze konnten nur bei tiefen Temperaturen durch portionsweise Zugabe von 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat und Spuren an Trifluormethansulfonsäure erzielt werden. Auf diese Weise konnte schließlich doch das β -Hydroxyketon **87** in guter Ausbeute in den 4-Methoxybenzylether **85** überführt werden (Abbildung 64).

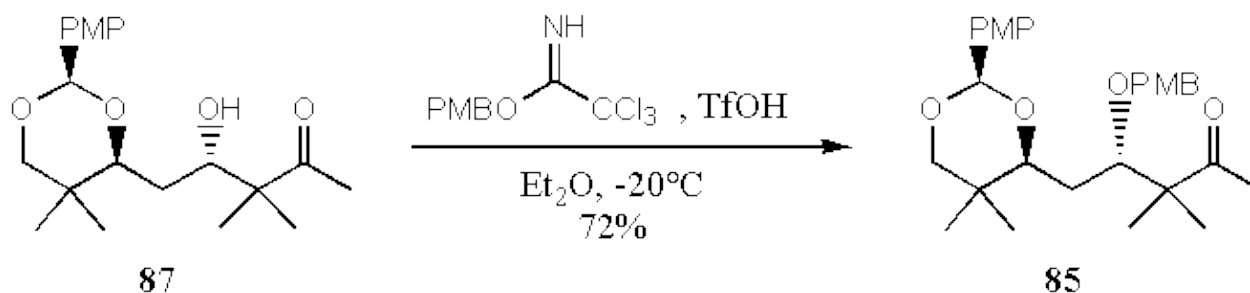


Abbildung 64

Nach der Schützung des Modellketons **87** sollte nun die 1,5-*anti*-selektive Aldolreaktion nach Paterson und Evans getestet werden. Dazu wurde mit Dicyclohexylborchlorid und Triethylamin das Borenolat von **85**

erzeugt und mit Aldehyd **86** umgesetzt. Das erhaltene Aldol **84** konnte als Diastereomergemisch von ca. 10:1 laut ^{13}C -NMR isoliert werden (Abbildung 65).

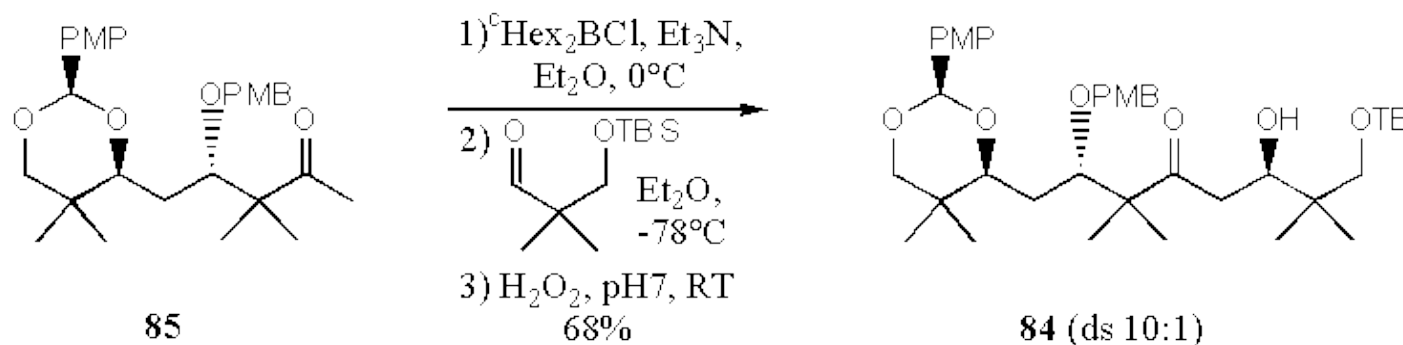


Abbildung 65

Ein synthetisch aufwendiger Beweis der relativen Konfiguration des Produktes wurde an dieser Stelle nicht durchgeführt. Es konnte jedoch davon ausgegangen werden, daß in Analogie zu den Ergebnissen von Paterson und Evans das 1,5-*anti*-Aldol erhalten wurde. Vielmehr stand nun eine Übertragung der erfolgreichen Modellstudien auf die bidirektionale Synthese der Quinquedioxanylmethane an. Im Verlauf dieser Synthese würde ohnehin ein Beweis der Stereochemie der 1,5-*anti*-selektiven Aldolreaktion durchgeführt werden können.

4.2.3. Synthese der Quinquedioxanylmethane 19 und 24

Entsprechend der erarbeiteten Retrosynthese und der erfolgten Modellstudie sollte, ausgehend vom Bisaldehyd **73**, das Keton **93** aufgebaut werden. Die Umsetzung des Bisaldehydes mit dem Silylenolether **83** unter den in den Modellstudien erarbeiteten Reaktionsbedingungen ergab Methylketon **93** mit einer *anti:syn*-Diastereoselektivität von ca. 6:1 laut ^{13}C -NMR (Abbildung 66).

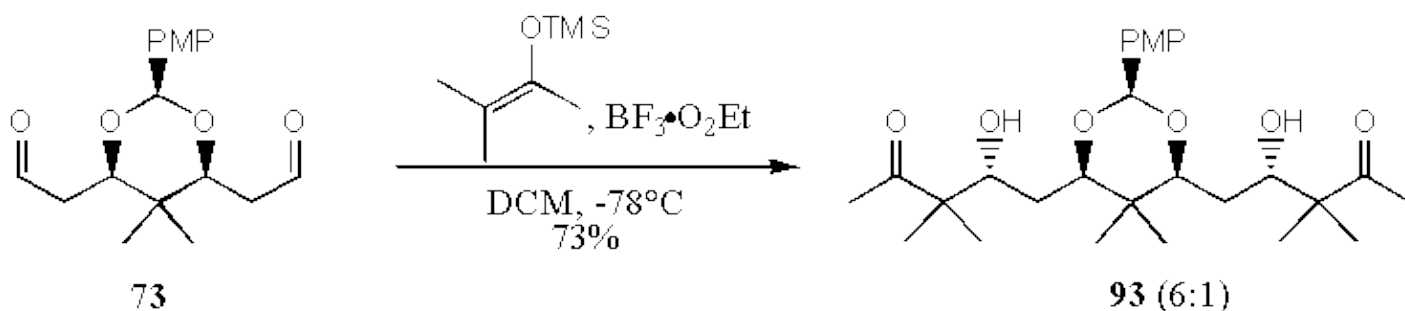


Abbildung 66

Die Diastereomere konnten flashsäulenchromatographisch voneinander getrennt werden. Obwohl aufgrund der durchgeführten Modellreaktion von einer hohen *anti*-Selektivität auszugehen war, wurde erneut eine Zuordnung der relativen Konfiguration entsprechend der Regel von Hoffmann vorgenommen (Abbildung 67). Dazu wurde für das symmetrische Hauptdiastereomer aus den chemischen Verschiebungen der ^{13}C -Signale der sauerstoff-substituierten Kohlenstoffatome eine Summe von 154.5 ppm berechnet. Das unsymmetrische Minderdiastereomer zeigt dagegen Summen von 164.8 (*syn*) und 154.5 ppm (*anti*). Das Minderdiastereomer konnte damit als *anti,syn*-Bisketon **74** und das Hauptdiastereomer aufgrund der deutlich kleineren Summe als das erwartete *anti,anti*-Bisketon **73** identifiziert werden.

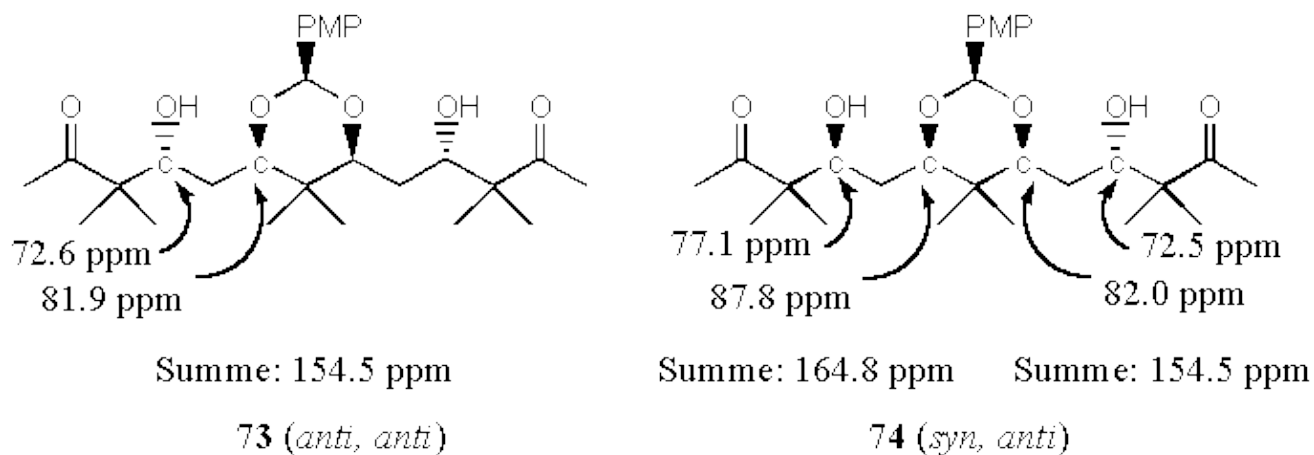


Abbildung 67

Als nächstes sollte nun das Bis- β -hydroxyketon **93** in den entsprechenden 4-Methoxybenzylether **81** überführt werden. Dies gelang analog der Modellreaktion mit Hilfe von 4-Methoxybenzyltrichloracetimidat unter Katalyse durch eine Spur Trifluormethan-sulfonsäure (Abbildung 68).



Abbildung 68

Mit dem geschützten Bisketon **81** sollte nun eine bidirektionale 1,5-*anti*-selektive Aldolreaktion durchgeführt werden. Dazu wurde **81** mit Hilfe von Dicyclohexylborchlorid und Triethylamin in das Bisborenolat **94** überführt und dieses bei -90°C mit Aldehyd **82** versetzt (Abbildung 69). Als Produkt der Reaktion wurde Aldol **80** mit einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 laut ^{13}C -NMR isoliert.

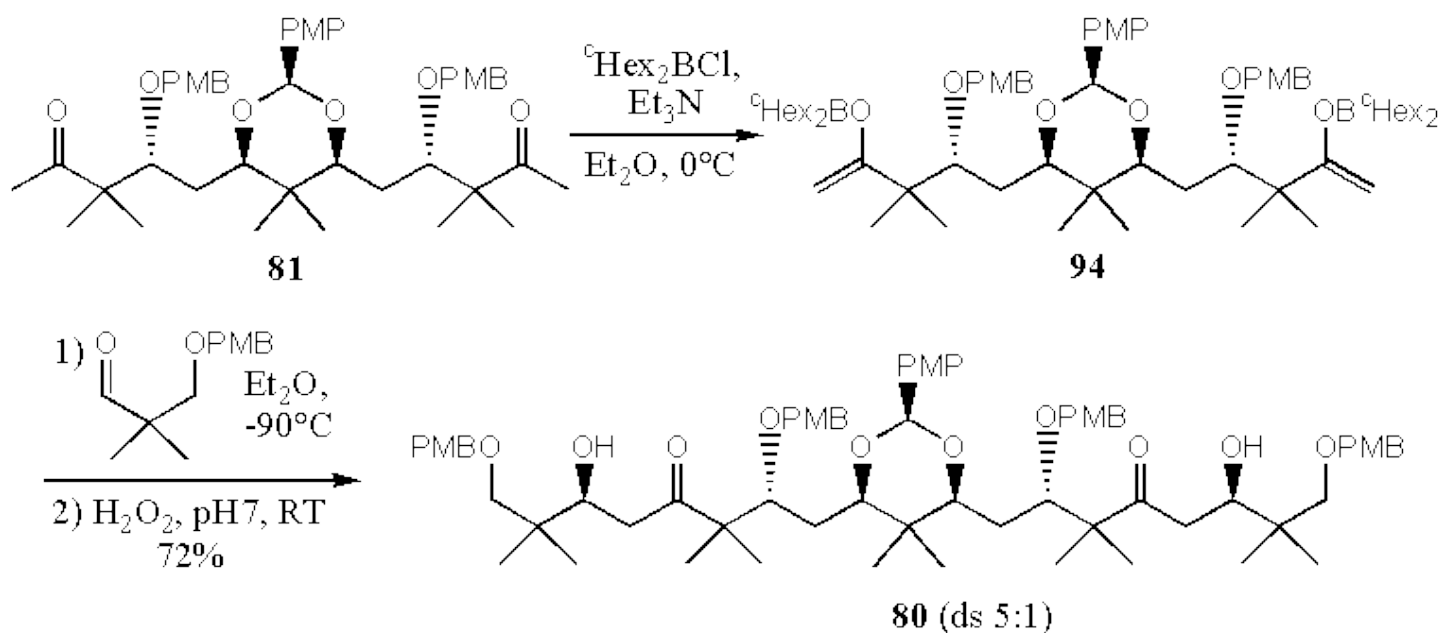


Abbildung 69

Auch hier wurde ein an dieser Stelle synthetisch aufwendiger Beweis der relativen Konfiguration des Produktes nicht durchgeführt. Es konnte jedoch davon ausgegangen werden, daß in Analogie zu den Ergebnissen von Paterson und Evans das *anti,anti*-Aldol erhalten wurde. Ein Beweis der Stereochemie sollte zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden können.

Das in der Aldolreaktion erzeugte β -Hydroxyketon sollte nun substratdirigiert zum 1,3-*anti*-Diol reduziert werden. Hierfür sind in der Literatur mehrere Methoden bekannt,,. Als Methode der Wahl boten sich jedoch die von Evans eingeführten Bedingungen an.

Evans hatte gezeigt, daß sich mit Hilfe von Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid β -Hydroxyketone nahezu unabhängig von ihren Substituenten zu 1,3-*anti*-Diolen reduzieren lassen (Abbildung 70). Das Reagenz ist dabei ein so schwaches Reduktionsmittel, daß es nur über eine Koordination an die dirigierende Hydroxylgruppe auf intramolekularem Wege in der Lage ist, das Keton zu reduzieren. Für die hohen Selektivitäten (typischerweise >95:5) wurde dabei der sechsgliedrige Übergangszustand **96**, in dem das Hydrid intramolekular auf die Carbonylfunktion übertragen wird, verantwortlich gemacht.

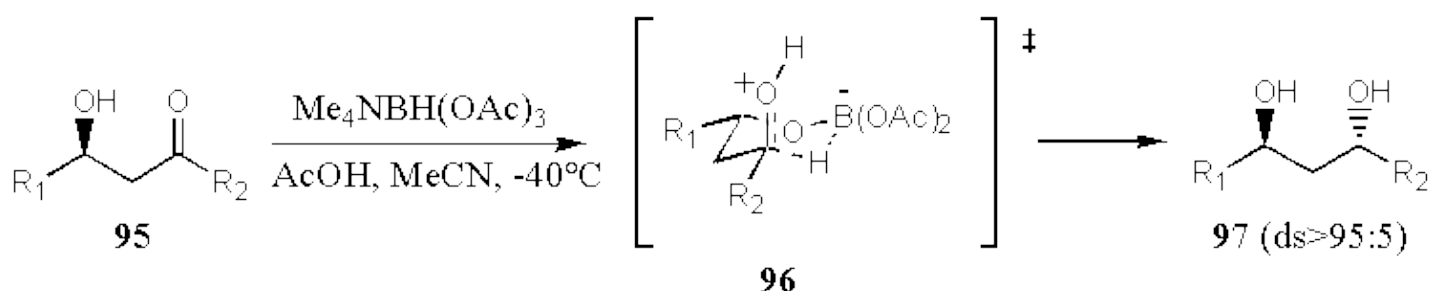


Abbildung 70

Als Problem bei der Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf die Synthese des Quinquedioxanylmethans zeigte sich jedoch die geringe Löslichkeit des β -Hydroxyketons **80** in Acetonitril. Die Reaktion mußte daher in Aceton bei 0°C durchgeführt werden, wobei sich die Reaktionszeiten immer noch auf ca. 5 Tage ausdehnten. Dennoch konnte auf diese Weise Tetraol **79** in hervorragender Ausbeute mit einer im Vergleich zum Startmaterial unveränderten Diastereomerenreinheit (ca. 5:1) erhalten werden (Abbildung 71).

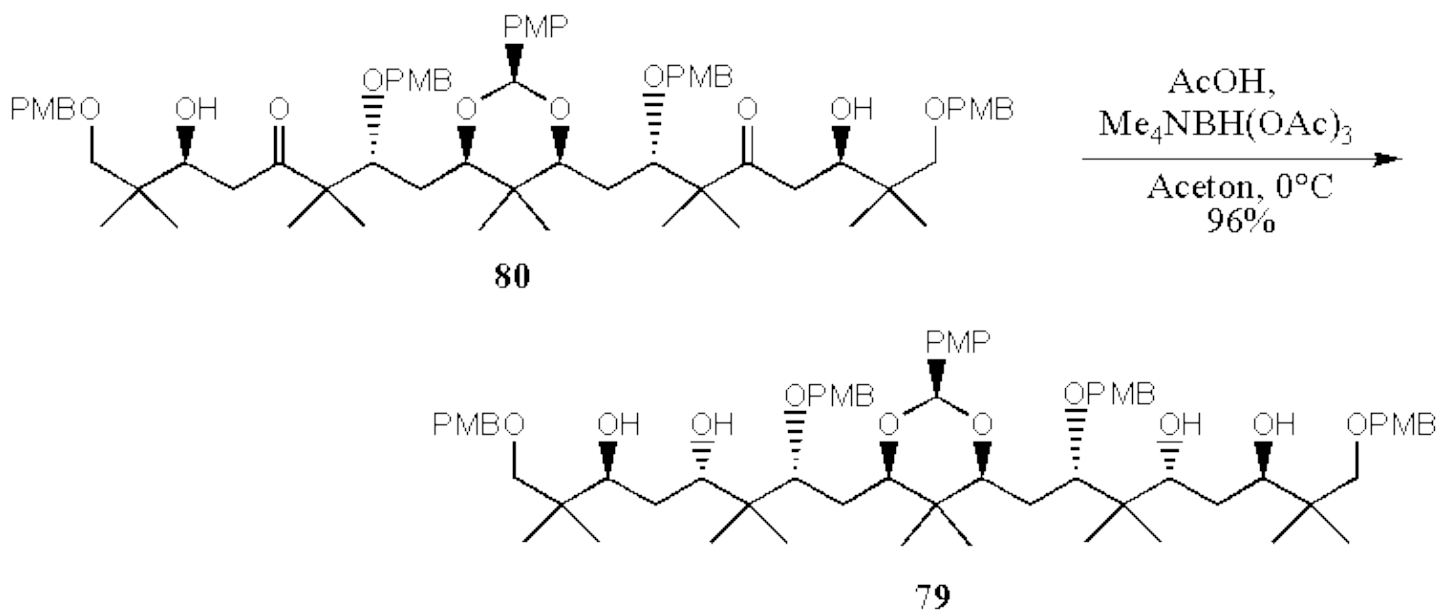


Abbildung 71

Zur Synthese eines Penta-4-methoxyphenyl-Quinquedioxanylmethans **98** sollte nun versucht werden, die vier 4-Methoxybenzylschutzgruppen oxidativ auf die benachbarten Hydroxylfunktionen zu cyclisieren (Abbildung 72). Dazu wurde Dichlorodicyano-benzochinon über Molsieb gerührt und darauf mit sorgfältig

getrocknetem Tetraol **79** versetzt. Als Produkt konnte jedoch nur eine komplexe Mischung von Polyolen erhalten werden.

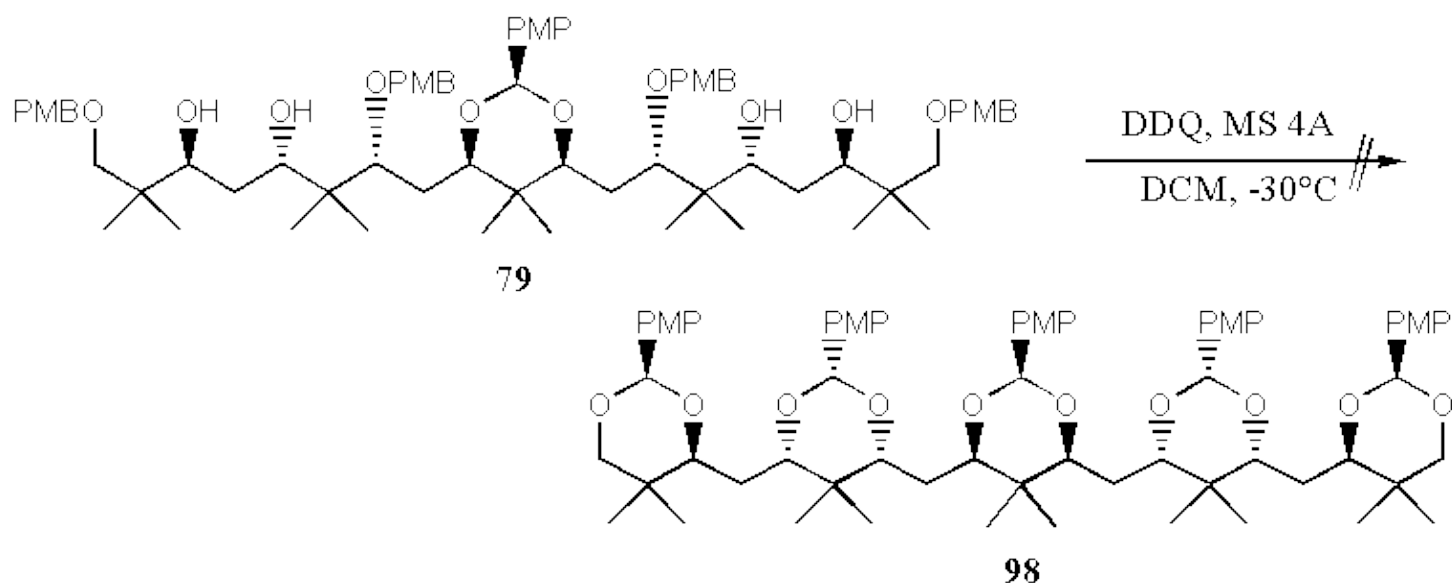


Abbildung 72

Da auch unter sorgfältiger Variation der Reaktionsbedingungen kein Pentaacetal **98** isoliert werden konnte, wurde Tetraol **79** mit dem Pearlman-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre debenzilyliert (Abbildung 73). Erfreulicherweise blieb bei kurzen Reaktionszeiten das 4-Methoxybenzylidenacetal unversehrt. Eine flashsäulenchromatographische Reinigung auf dieser Stufe lieferte diastereomerenreines Octaol **99**.

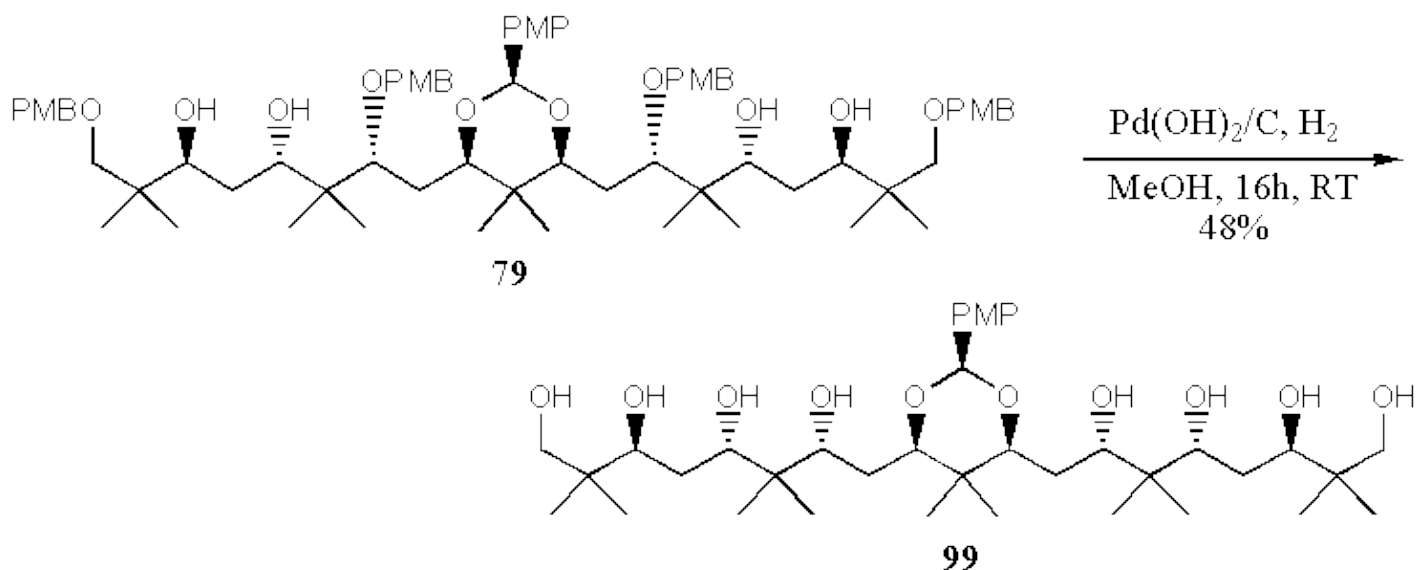


Abbildung 73

Ausgehend von Octaol **99** konnte nun die Synthese eines gemischt substituierten Quinuedioxanylmethans in Angriff genommen werden. Folglich wurde Octaol **99** mit Hilfe von 2-Methoxypropen in das Tetraacetonid **24** überführt (Abbildung 74).

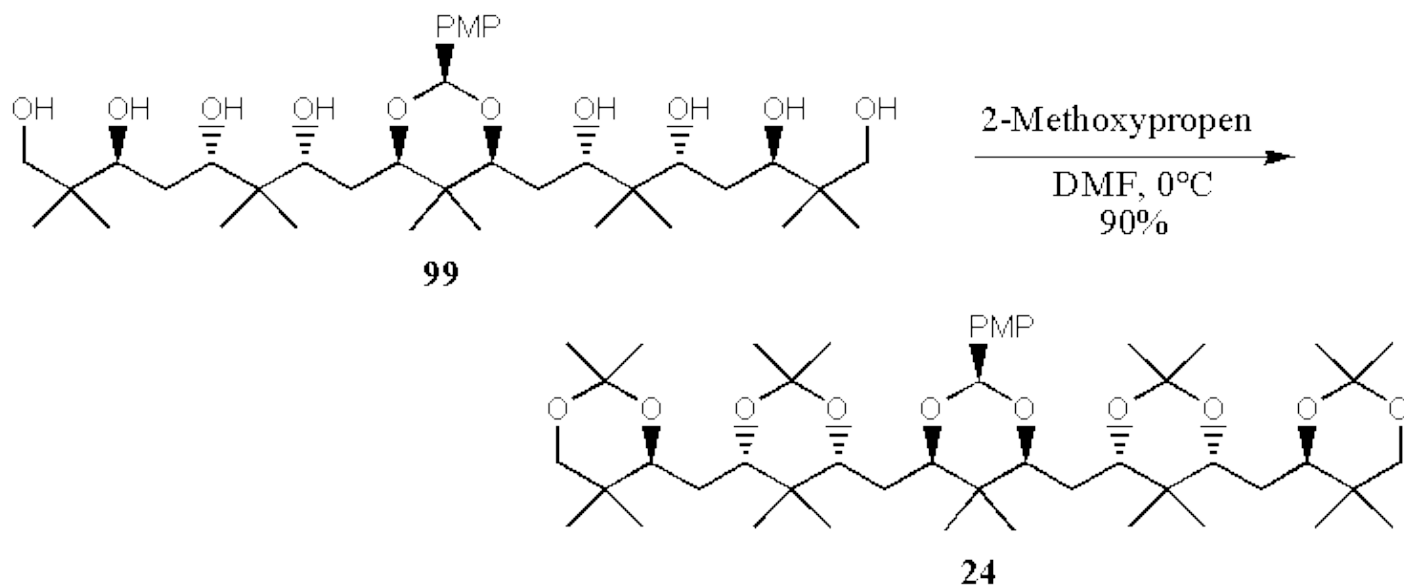


Abbildung 74

Bei sehr langen Reaktionszeiten für die hydrogenolytische Debenzylierung von Tetraol **79** konnte auch das 4-Methoxybenzylidenacetal entfernt werden. Dies führte zum Decaol **100** das mit Hilfe von 2-Methoxypropen in das Pentaacetonid **19** überführt werden konnte (Abbildung 75).

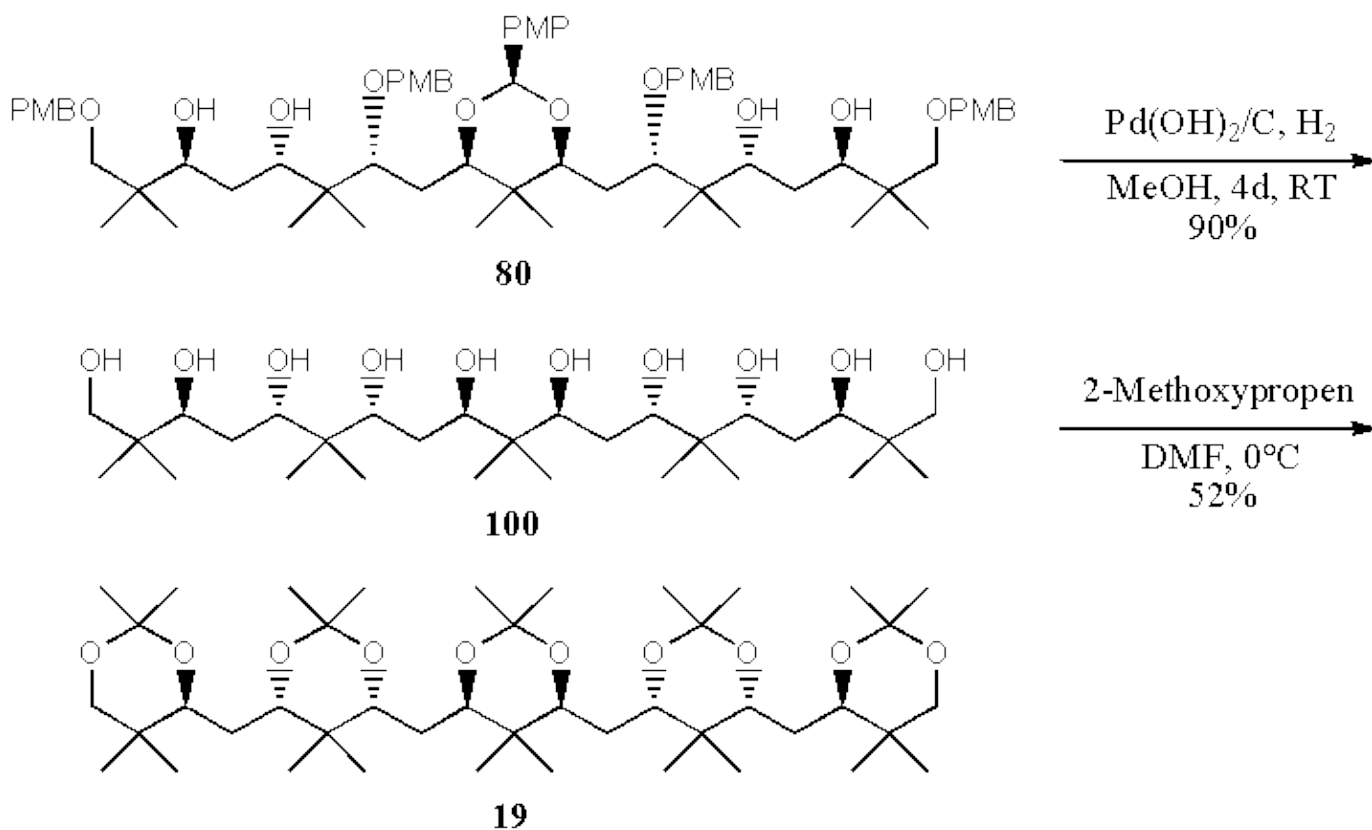


Abbildung 75

Mit Hilfe einer von Rychnovsky und Evans entwickelten Methode konnte hier anhand des Pentaacetonides **100** noch einmal die in der Synthese der Quinquedioxanylmethane bei der 1,5-selektiven Aldolreaktion erhaltene relative Konfiguration der Stereozentren überprüft werden. Rychnovsky und Evans hatten bei der Analyse der Acetonide von zahlreichen Diolen erkannt, daß die chemischen Verschiebungen der ^{13}C -NMR-Signale der Acetonidkohlenstoffatome charakteristisch für die Konfiguration des Diols sind. Acetonide von *anti*-Diolen liegen im Gegensatz zu Acetoniden von *syn*-Diolen in einer twist-Boot-Koformation **101** vor was zu einem deutlichen Tieffeld-Shift des acetalischen Kohlenstoffatoms im ^{13}C -NMR führt (Abbildung 76). Man beobachtet daher chemische Verschiebungen zwischen 100 und 101

ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum von *anti*-Acetoniden. *Syn*-Acetonide, die in einer Sessel-Koformation **102** vorliegen zeigen dagegen chemische Verschiebungen zwischen 98 und 100 ppm für das acetalische Kohlenstoffatom.

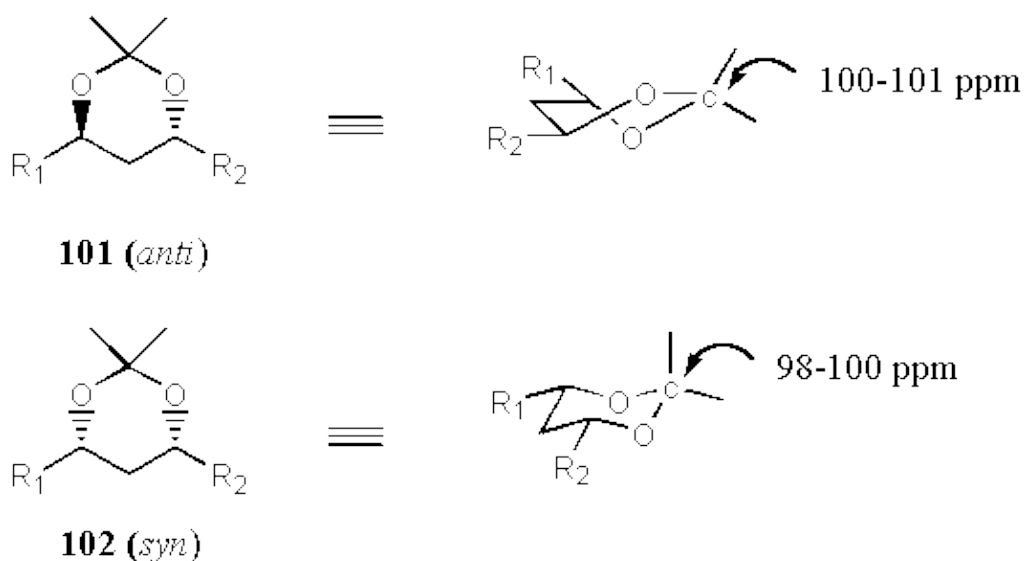


Abbildung 76

Das erhaltene Pentaacetonid **19** zeigte chemische Verschiebungen von 99.9, 99.8 und 99.5 ppm für die acetalischen Kohlenstoffatome. Es können damit also nur 1,3-*syn*-Acetonide vorliegen. Dies erlaubt unter Berücksichtigung der vorhandenen Symmetrie zwei Konfigurationen **19** und **103** (Abbildung 77). Im Laufe der Synthese wurde jedoch mit der 1,3-*anti*-Reduktion eine Reaktion eingesetzt, die zuverlässig zu einer 1,3-*anti*-Anordnung führt und bereits von Evans und Paterson zum Beweis der relativen Stereochemie in der 1,5-*anti*-selektiven Boraldolreaktion eingesetzt wurde. Ein all-*syn*-Acetonid wie **103** ist daher auszuschließen. Es ist damit also indirekt bewiesen, daß Pentaacetonid **19** in der erwarteten Konfiguration erhalten wurde.

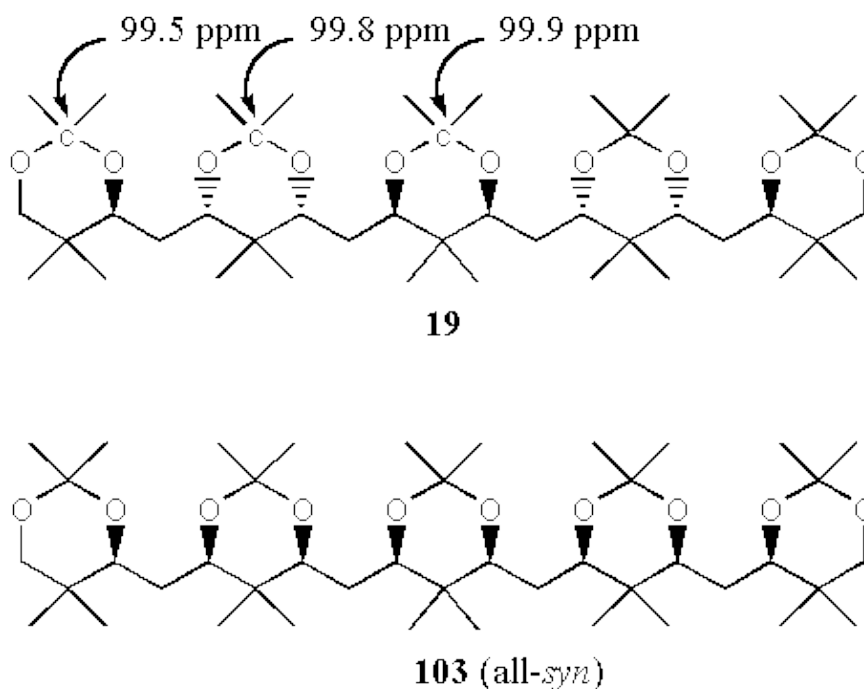


Abbildung 77

Die Quinquedioxanylmethane **24** und **19** konnten also in jeweils 8 Stufen ausgehend von Dimethylmalonaldehyd dargestellt werden (Abbildung 78). Die Gesamtausbeuten der bidirektionalen Synthesesequenzen betrugen jeweils 7 % für das gemischte Quinque-dioxanylmethan **24** und das

Quinque-2,2-dimethyldioxanylmethan **19**.

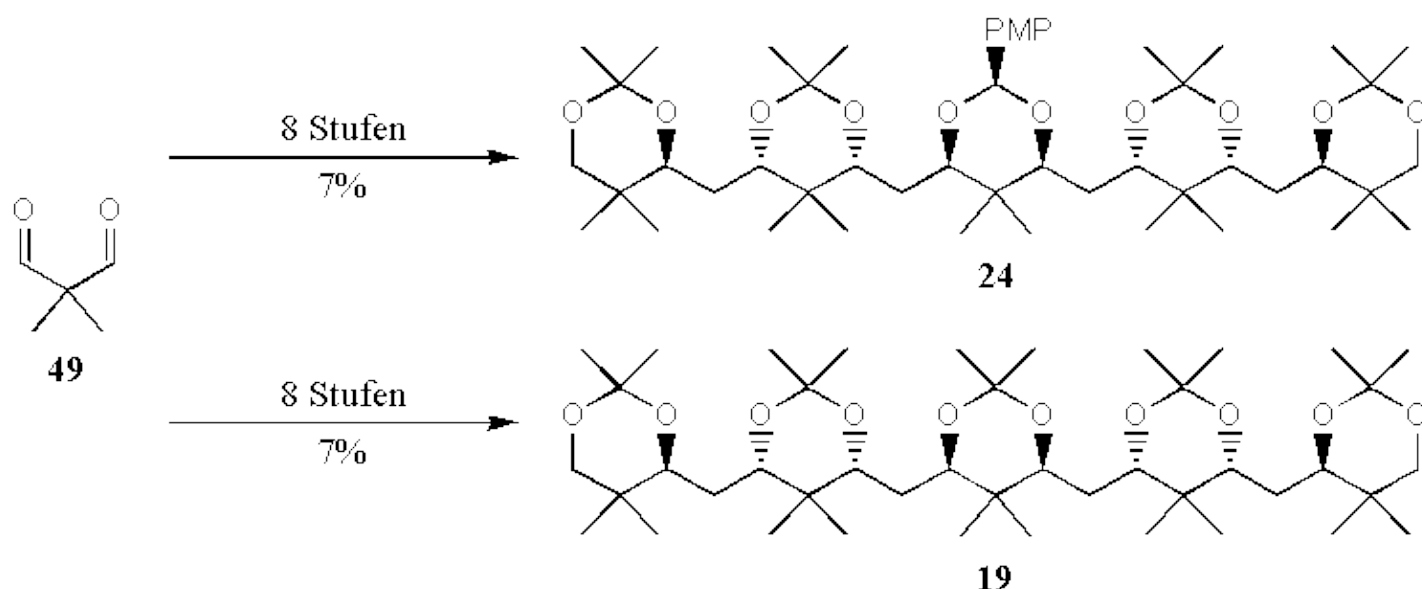


Abbildung 78

4.3. Quaterdioxanylmethane **18** und **22**

4.3.1. Retrosynthese

Für die Synthese des Quaterdioxanylmethans **18** bot sich aufgrund der C_2 -Symmetrie des Moleküls erneut eine bidirektionale Synthesestrategie an. Mit der 1,5-*anti*-selektiven Aldolreaktion aus der Synthese des Quinquedioxanylmethans war eine Reaktion gefunden worden, die eine effiziente, bidirektionale Synthese des Quaterdioxanylmethans ermöglichen sollte.

Eine retrosynthetische Betrachtung des Moleküls (Abbildung 79), analog zur Synthese des Quinquedioxanylmethans legte daher nahe, Tetraacetonid **18** auf Tetraol **104** zurückzuführen. Dieses sollte durch eine substratdirigierte 1,3-*anti*-Reduktion des Bis- β -hydroxyketons **105** dargestellt werden. Das β -Hydroxyketon **105** könnte nun aus einer zur Synthese des Quinquedioxanylmethans analogen bidirektionalen 1,5-*anti*-selektiven Aldolreaktion des Ketons **106** mit Aldehyd **107** hervorgehen.

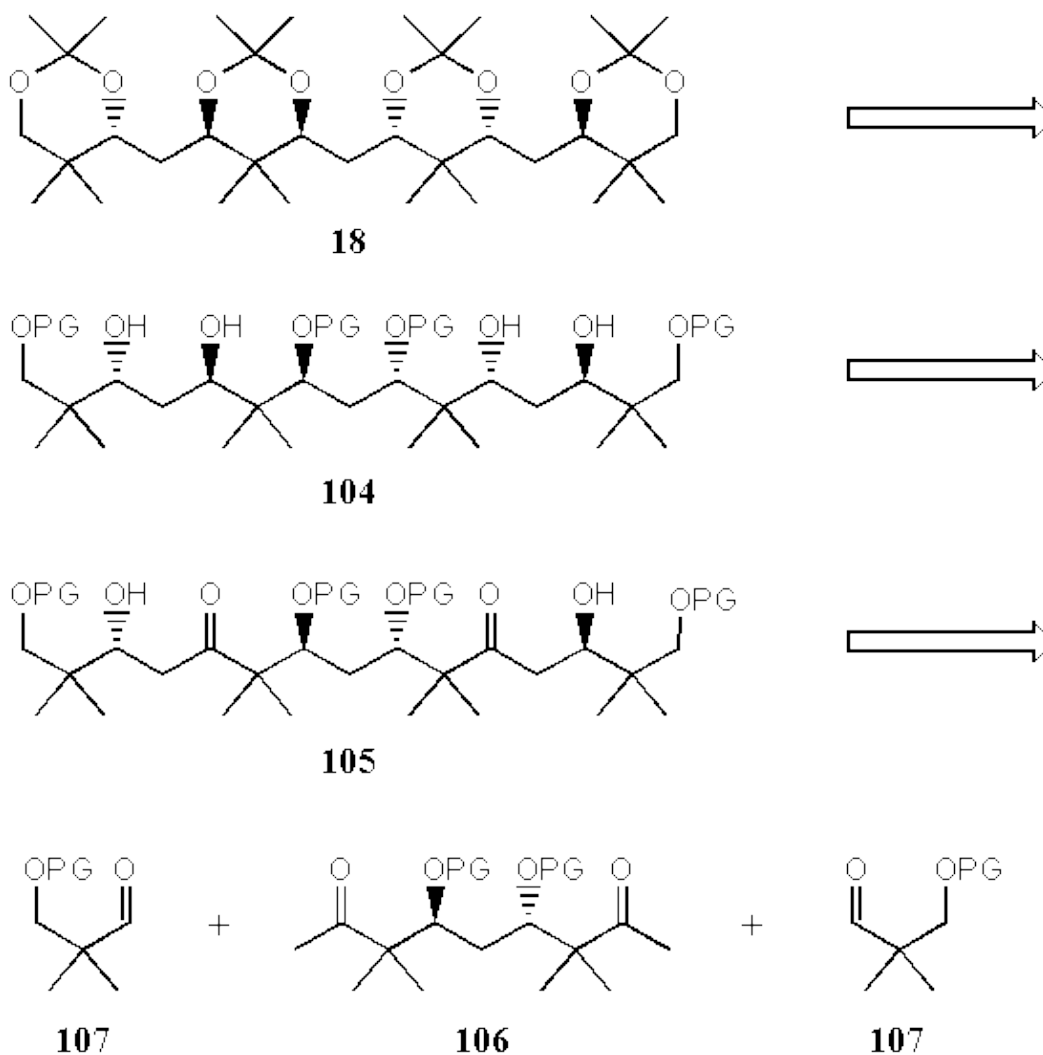


Abbildung 79

Für das Keton **106** bot sich eine von Rychnovsky und Boons entwickelte Synthesestrategie an:

Rychnovsky hatte gezeigt, daß 1,3-Dioxanone **108** mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert und *in situ* mit Acetanhydrid acyliert werden können. Aus den erhaltenen 4-Acetoxy-1,3-Dioxanen **109** konnte durch Zugabe von Lewis-Säuren die reaktive Spezies **110** erzeugt werden, die mit einer Vielzahl von Nucleophilen zu den entsprechenden *trans*-substituierten 1,3-Dioxanen umgesetzt werden konnte. Boons hatte als Lewis-Säure Trimethylsilyltriflat eingesetzt und unter Umsatz mit Silylenolethern *trans: cis*-Selektivitäten von >20:1 erhalten (Abbildung 80).

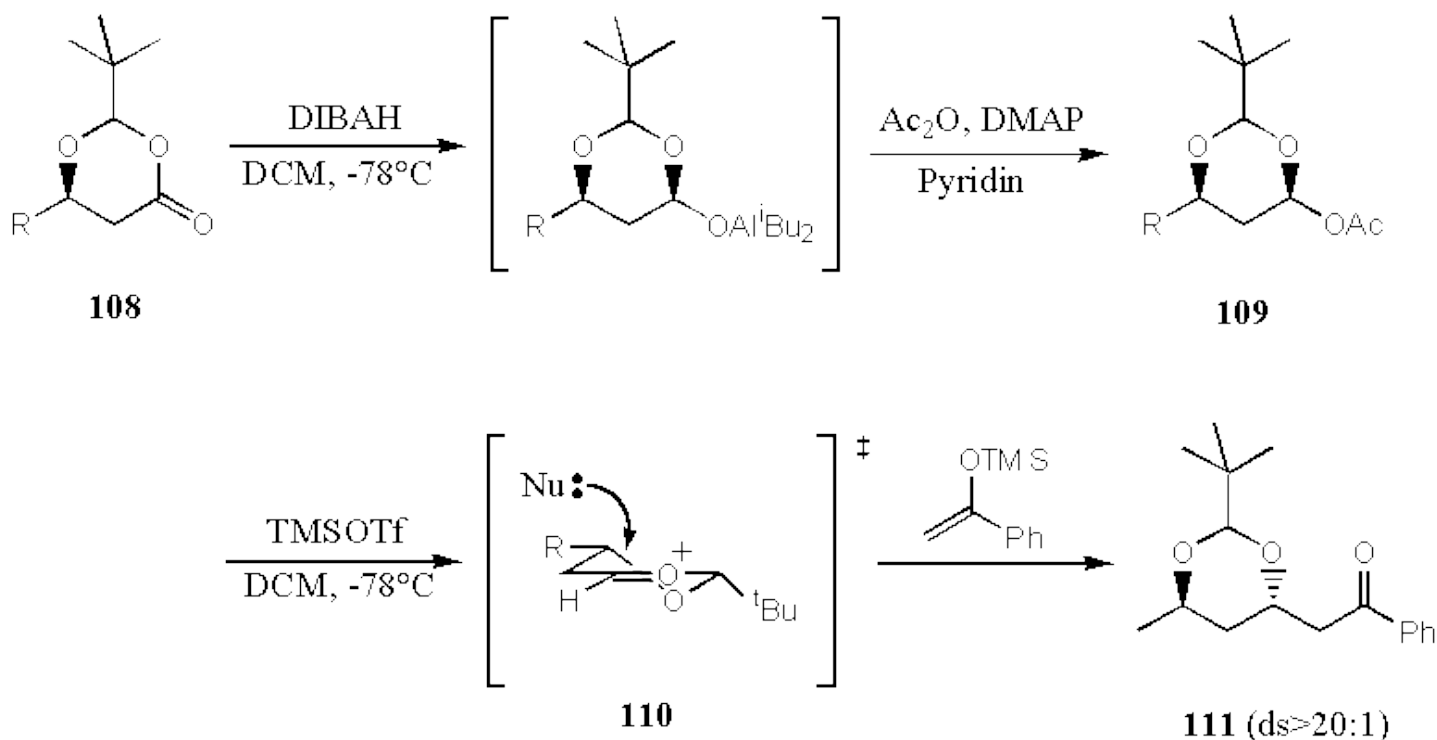


Abbildung 80

Für die Synthese des gewünschten *anti*-substituierten Bisketons **106** sollte eine bidirektionale Variante dieser Synthese entwickelt werden:

4.3.2. Synthese der Quaterdioxanylmethane **18** und **22**

Zunächst wurde, analog der von Michael entwickelten Bedingungen zur Synthese von 1,3-Dioxanon, das 1,3-Dioxanon **112** aus Malonsäure und Pivaloylaldehyd hergestellt. Dieses konnte entsprechend der o.g. Bedingungen von Rychnovsky in das 4,6-Diacetoxy-1,3-dioxan **113** überführt werden. Die Umsetzung von **113** mit Trimethylsilyltriflat und Silylenolether **83** ergab das *trans*-1,3-Dioxan **114** mit einem *anti:syn*-Verhältnis von 5:1 (Abbildung 81).

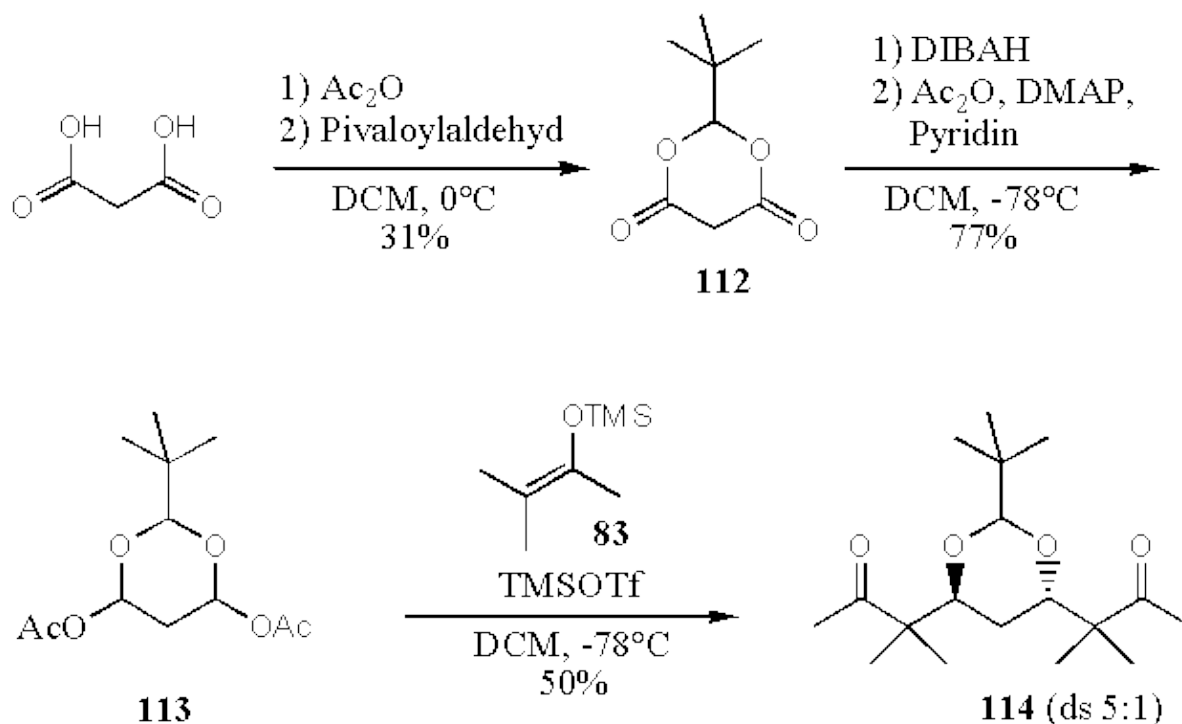


Abbildung 81

Mit dem Bisketon **114** sollte nun eine 1,5-*anti*-selektive bidirektionale Aldolreaktion unter den Bedingungen, die bereits in der Synthese des Quinquedioxanylmethans eingesetzt worden waren, durchgeführt werden. Dazu wurde **114** mit Hilfe von Dicyclohexylborchlorid und Triethylamin in das Bisborenolat überführt und bei -90°C mit Aldehyd **86** versetzt (Abbildung 82). Enttäuschenderweise verlief die Aldolreaktion in diesem Fall nahezu unselektiv.

Als Produkt der Reaktion wurde Aldol **115** mit einem Diastereomerenverhältnis ca. 1.2:1.0 laut ^{13}C -NMR isoliert.

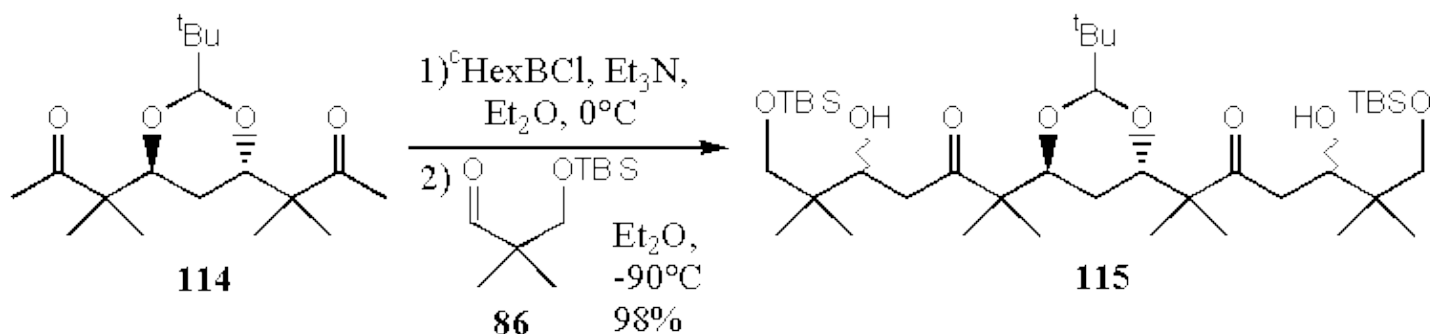


Abbildung 82

Anscheinend war also eine cyclische Schutzgruppe für den Erhalt hoher Selektivitäten ungeeignet. Da ein Wechsel der Schutzgruppe auf der Stufe des Bisketons mißlang, mußte eine alternative Syntheseroute zum Bisketon **106** entwickelt werden.

Hierfür bot es sich an, Diketon **106** auf das von Kahrs beschriebene *anti*-Diol **116** zurückzuführen (Abbildung 83).

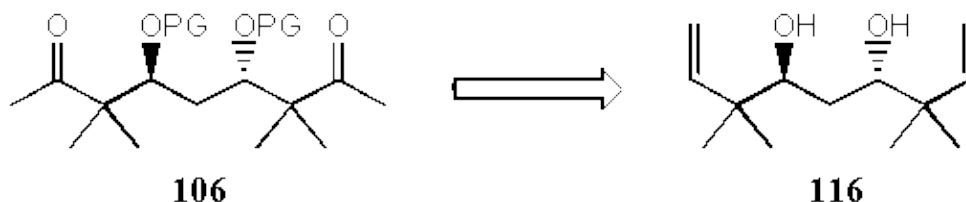


Abbildung 83

Kahrs hatte gezeigt, daß Malonaldehyd **108** mit Hilfe eines *in situ* erzeugten Prenylstannans in ein Gemisch der diastereomeren Dirole von *anti:syn* ca. 4:1 überführt werden kann. Weiterhin konnte aus diesem Gemisch durch Kristallisation diastereomerenreines *anti*-Diol **116** erhalten werden (Abbildung 84).

Entsprechend der von Kahrs beschriebenen Synthese wurde aus Malonaldehydtetramethylacetal durch Zugabe von Salzsäure Malonaldehyd freigesetzt und dieser mit Hilfe von Natronlauge in das Natriumenolat überführt. Aus diesem wurde durch Zugabe von Trifluoressigsäure erneut Malonaldehyd freigesetzt und dieser mit einem *in situ* erzeugten Prenylstannan abgefangen. Umkristallisation aus *tert*-Butylmethylether ergab das diastereomerenreine *anti*-Diol **116** in mäßiger Ausbeute.

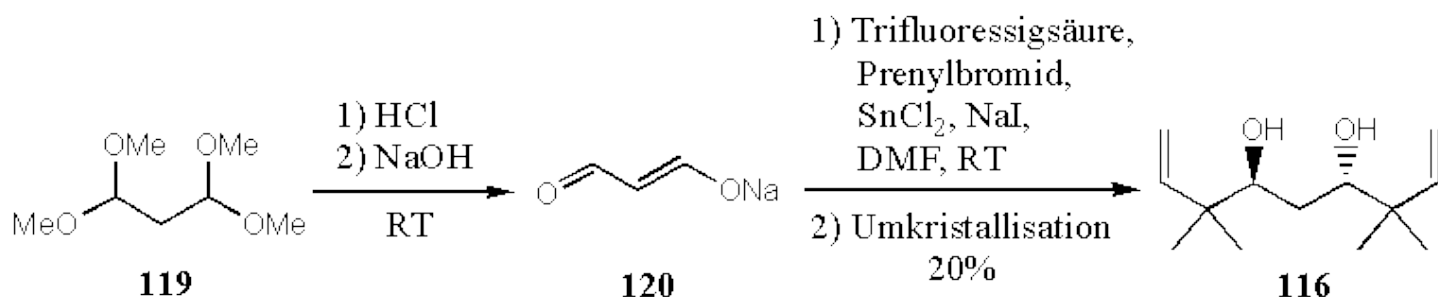


Abbildung 84

Für die Synthese des Diketons aus **106** war nun noch eine Schützung der beiden Alkoholfunktionen und eine Überführung der beiden Doppelbindungen in die entsprechenden Methylketone notwendig. Aufgrund des im vorherigen Syntheseversuch festgestellten negativen Einflusses des cyclischen Pivaloylacetals auf die bidirektionale Aldolreaktion des Bismethylketons, wurde von einer cyclischen Schutzgruppe für das *anti*-Diol **116** abgesehen. Stattdessen bot sich, in Analogie zu den von Paterson und Evans benutzten Schutzgruppen, ein Bisbenzylether an.

Daher wurde *anti*-Diol **116** mit Hilfe von Natriumhydrid und Benzylbromid unter Katalyse durch Tetrabutylammoniumiodid in den Bisbenzylether **121** überführt (Abbildung 85). Eine versuchte Wacker-Oxidation zur direkten Synthese des Bismethylketons **106** mißlang jedoch, vermutlich aufgrund der sterischen Überfrachtung der beiden Doppelbindungen durch die geminalen Dimethylgruppen.

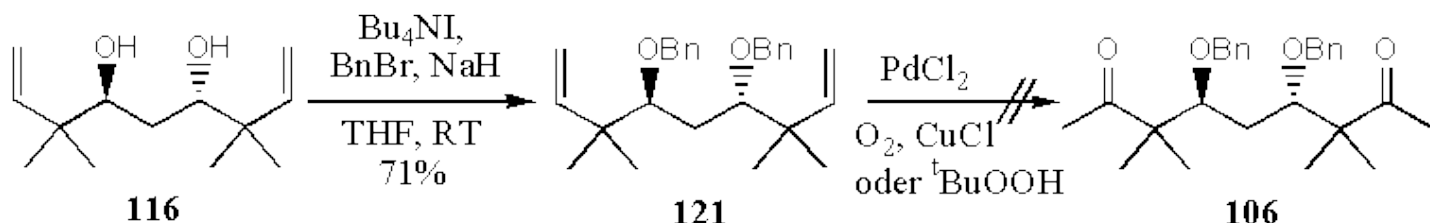


Abbildung 85

Aus Bisolefin **121** wurde daher durch Ozonolyse der Bisaldehyd **122** hergestellt. Dieser wurde darauf mit Methylmagnesiumchlorid zum Bisalkohol **123** umgesetzt. Der Bisalkohol konnte anschließend in einer Swern-Oxidation in das gewünschte Bismethylketon **106** überführt werden (Abbildung 86).

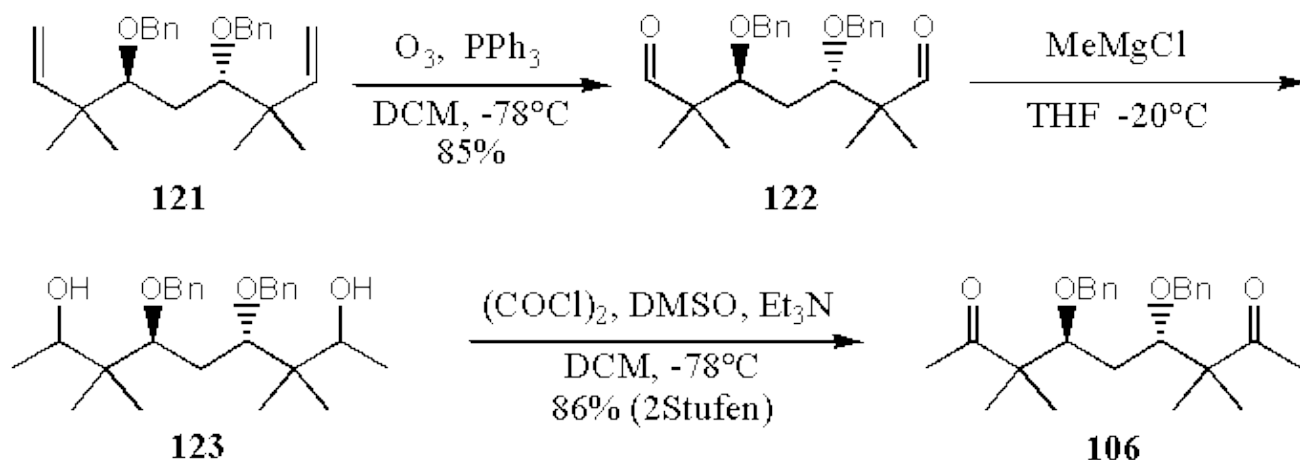


Abbildung 86

Mit dem erhaltenen Bismethylketon **106** sollte nun die 1,5-selektive, bidirektionale Aldolreaktion, entsprechend den Bedingungen aus der Synthese des Quinchedioxanymethans, durchgeführt werden. Dazu wurde **106** mit Hilfe von Dicyclohexylborchlorid und Triethylamin in das Bisborenolat überführt und dieses bei -90°C mit Aldehyd **107** versetzt. Als Produkt der Reaktion wurde *anti,anti*-Aldol **105** mit einem *anti,anti:anti,syn*-Diastereomerenverhältnis von 4:1 laut ^{13}C -NMR isoliert (Abbildung 87).

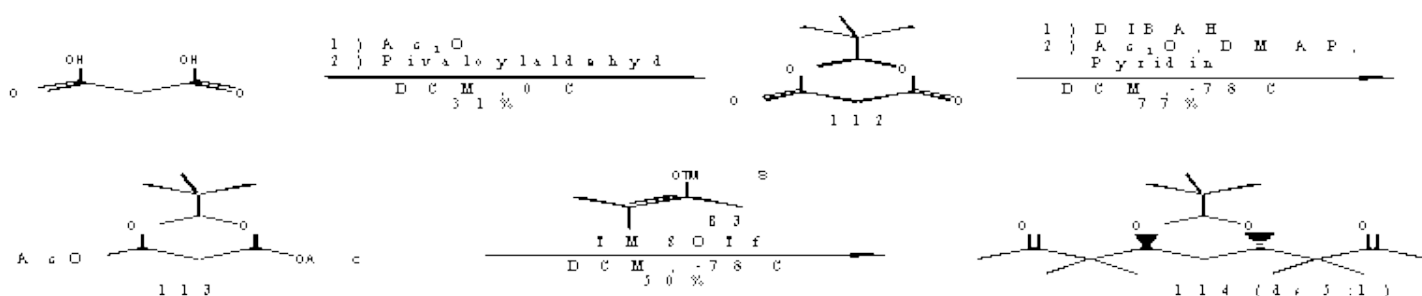


Abbildung 87

Das Bis- β -hydroxyketon sollte nun, analog der in der Synthese des Quinquedioxanylmethans eingesetzten Bedingungen, substratdirigiert zum 1,3-*anti*-Diol reduziert werden. Dazu wurde Bis- β -hydroxyketon **105** in Aceton bei 0°C zu einer Lösung von Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid in Eisessig gegeben. Als Produkt der Reaktion konnte Tetraol **104** mit unveränderter Diastereomerenreinheit gegenüber dem Startmaterial erhalten werden (Abbildung 88).

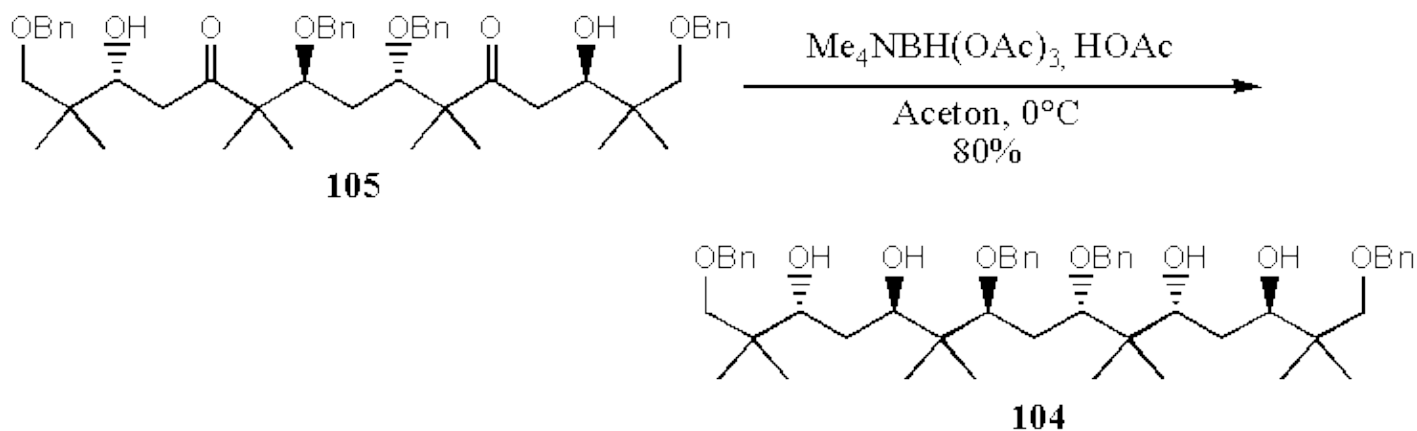


Abbildung 88

Zur Synthese des Quaterdioxanylmethans verblieb jetzt noch die Entfernung der Benzylschutzgruppen und eine anschließende Schützung des Polyols als Teraacetamid.

Dazu wurde Tetraol **104** mit dem Pearlman-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre debenzyliert. Das entstandene Octaol **124** wurde ohne weitere Aufreinigung mit Hilfe von 2-Methoxypropen unter Katalyse durch *para*-Toluolsulfonsäure in das Tetraacetamid **18** überführt (Abbildung 89).

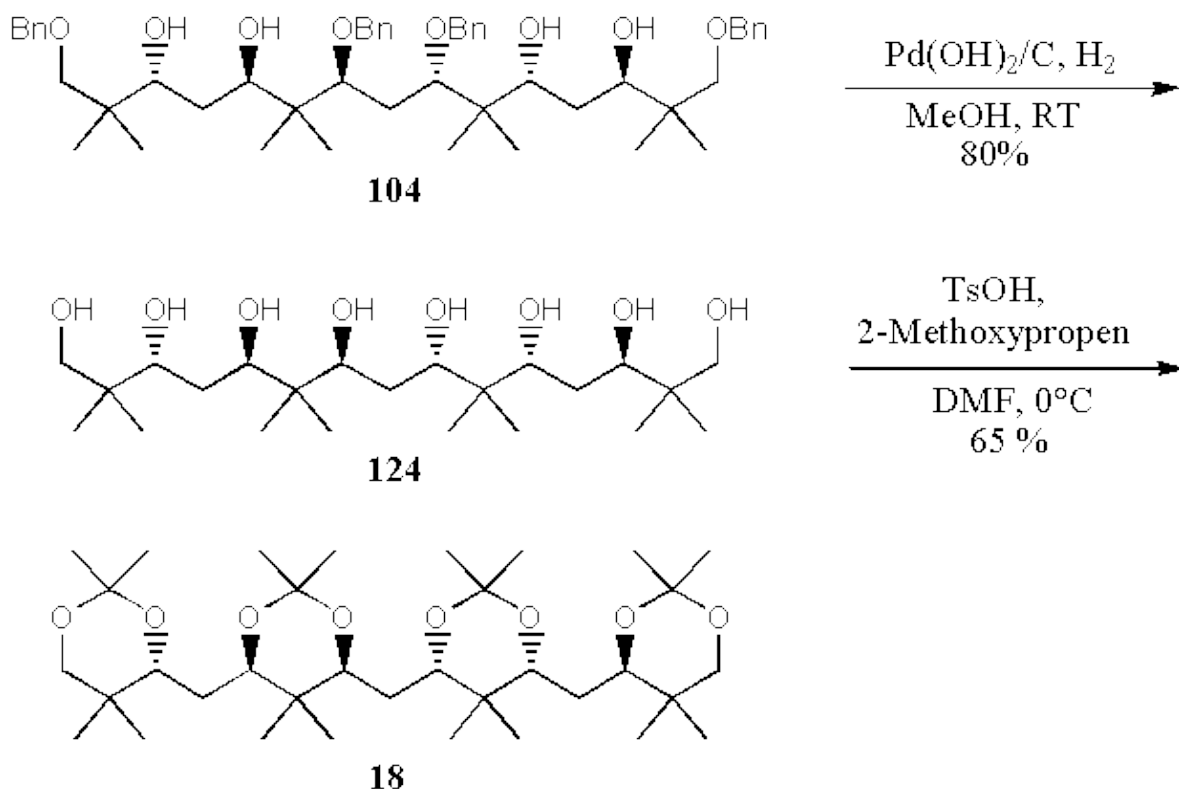


Abbildung 89

Erneut konnte anhand der chemischen Verschiebungen die relative Konfiguration der Verbindung indirekt bewiesen werden (vgl. Quinquedioxanylmethan Seite 58). Tetraacetamid **18** zeigt chemische Verschiebungen

von 98.5 und 98.7 ppm für die acetalischen Kohlenstoffatome (Abbildung 90). Es können damit also nur 1,3-*syn*-Acetonide vorliegen. Dies erlaubt unter Berücksichtigung der vorhandenen Symmetrie und der Tatsache, daß eine 1,3-*anti*-Reduktion eingesetzt wurde den Beweis, daß Quaterdioxanylmethan **18** in der erwarteten Konfiguration erhalten wurde.

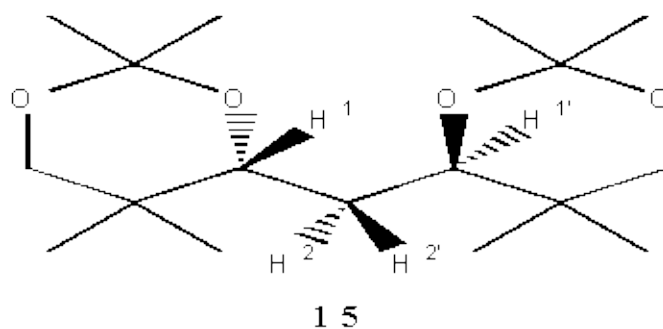


Abbildung 90

Entsprechend der Synthese des Tetraacetonides **18** gelang auch die Synthese des Tetrabenzylidenacetals **22**. Dazu wurde Tetraol **124** erneut mit dem Pearlman-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre debenzyliert und das entstandene Octaol ohne weitere Aufreinigung mit Hilfe von Benzaldehyddimethylacetal unter Katalyse durch Camphersulfonsäure in das Tetrabenzylidenacetal **22** überführt (Abbildung 91).

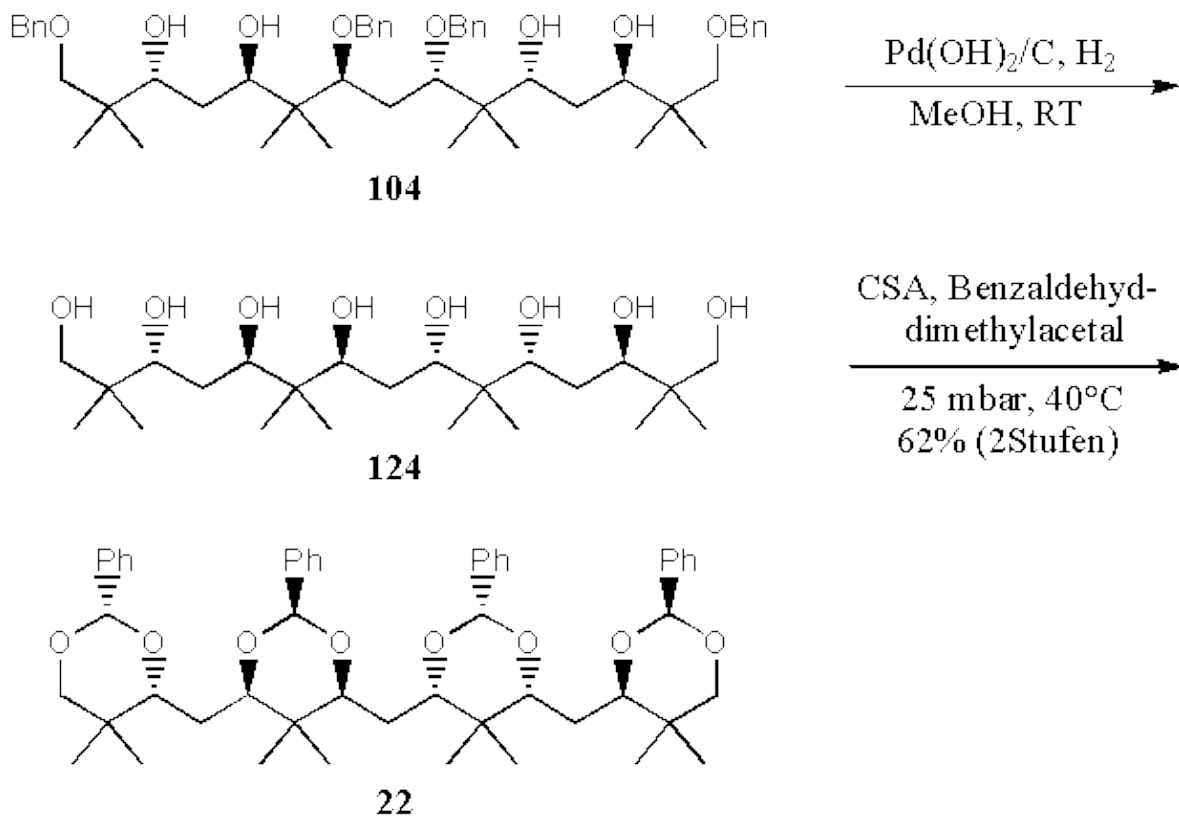


Abbildung 91

Die Quaterdioxanylmethane **18** und **22** konnten also in einer bidirektionalen Synthese von jeweils 10 Stufen ausgehend von Malonaldehydtetramethylacetal dargestellt werden (Abbildung 78). Die Gesamtausbeute der Synthesesequenz betrug 3 % für das Quater-2,2-Dimethyldioxanylmethan **18** und 3 % für das Quater-2-Phenyldioxanylmethan **22**.

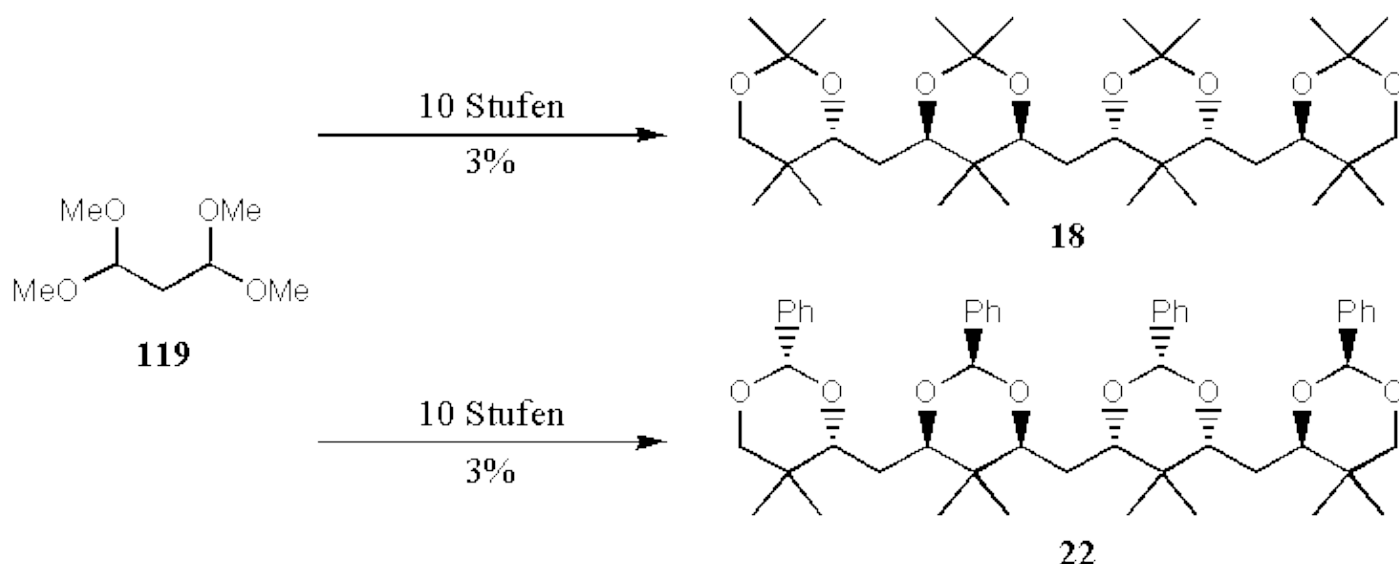


Abbildung 92

5. Experimentelle Konformationsanalyse

Nach der Synthese der Zielverbindungen stellte sich nun die Frage nach deren Vorzugskonformation. Wie schon erwähnt, besteht durch die Karplus-Gleichung ein direkter Zusammenhang zwischen der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante und dem Diederwinkel zweier Protonen zueinander. Bei einer antiperiplanaren Anordnung mißt man eine Kopplungs-konstante von 10–12 Hz. Eine synclinal Anordnung führt dagegen zu Kopplungskonstanten von 1–3 Hz. Da die Einstellung von Konformerengleichgewichten im Bezug zur NMR-Zeitskala schnell erfolgt, erhält man gewichtete Kopplungskonstanten entsprechend der Population der im Gleichgewicht stehenden Konformere. Die Kopplungskonstanten der Protonen längs des Kohlenstoffgerüsts stehen also im direkten Zusammenhang mit der Konformationspräferenz einer Verbindung.

Die erwartete lineare Vorzugskonformation der Dioxanymethane beinhaltet eine Anordnung, bei der jedes der beiden Methylenprotonen zu einem benachbarten Proton synclinal und zu dem anderen benachbarten Proton antiperiplanar steht (Abbildung 93). Bei einer hohen Population dieser Konformation ist also eine ausgeprägte Alternanz (groß/klein) der Kopplungskonstanten zu erwarten.

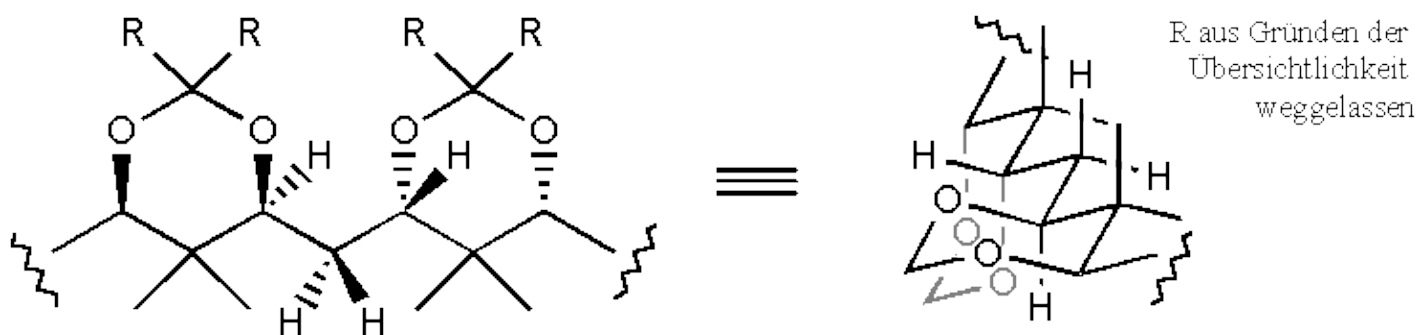


Abbildung 93

Um aus den gewichteten Kopplungskonstanten des Konformerengleichgewichtes die Population der einzelnen Konformere berechnen zu können, benötigt man die Grenzkopplungskonstanten der individuellen maßgeblich am Konformerengleichgewicht beteiligten Konformere. Die Kopplungskonstanten des Vorzugskonformers können durch NMR-Messungen bei Temperaturen, die niedrig genug sind, um eine ausschließliche Population dieses energetisch günstigsten Konformers zu gewährleisten, ermittelt werden. In der Praxis stellt sich hierbei aber das Problem der Linienverbreiterung in Tieftemperatur-NMR-Spektren. Eine Auswertung der Kopplungskonstanten ist daher meist nur bei Temperaturen bis zu 200 K möglich. Bei den betrachteten Systemen ist es allerdings als unwahrscheinlich anzunehmen, daß bei dieser Temperatur bereits die

Grenzkopplungskonstanten für das Vorliegen des energetisch günstigsten Konformers auftreten. Dennoch kann die Temperaturabhängigkeit der Kopplungskonstanten eine qualitative Aussage über die Konformationspräferenz einer Verbindung ermöglichen.

Eine andere Möglichkeit zur Ermittlung der Grenzkopplungskonstanten eines Konformerengleichgewichtes stellt der Vergleich der experimentellen Kopplungskonstanten mit berechneten Kopplungskonstanten dar. Das für die Kraftfeldrechnungen benutzte Programm MacroModel ist in der Lage, mit Hilfe einer implementierten erweiterten Karplus–Gleichung $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten für die in der Monte Carlo–Konformationssuche ermittelten Konformere zu berechnen. Die Kopplungskonstanten können dabei auch über alle Konformere entsprechend einer Boltzmann–Verteilung gewichtet werden. Bei hinreichender Übereinstimmung der experimentell ermittelten $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten mit den berechneten und gewichteten Kopplungskonstanten aus MacroModel, können quantitative Aussagen über die Gesamt–Konformationspräferenz direkt aus der Monte Carlo–Konformationssuche gemacht werden.

Kahrs ermittelte auf diese Weise die Konformationspräferenzen der Didioxanylmethane **12** und **15** (Abbildung 94), die im folgenden zum Vergleich für die Konformationspräferenzen der Zielmoleküle herangezogen werden sollen.

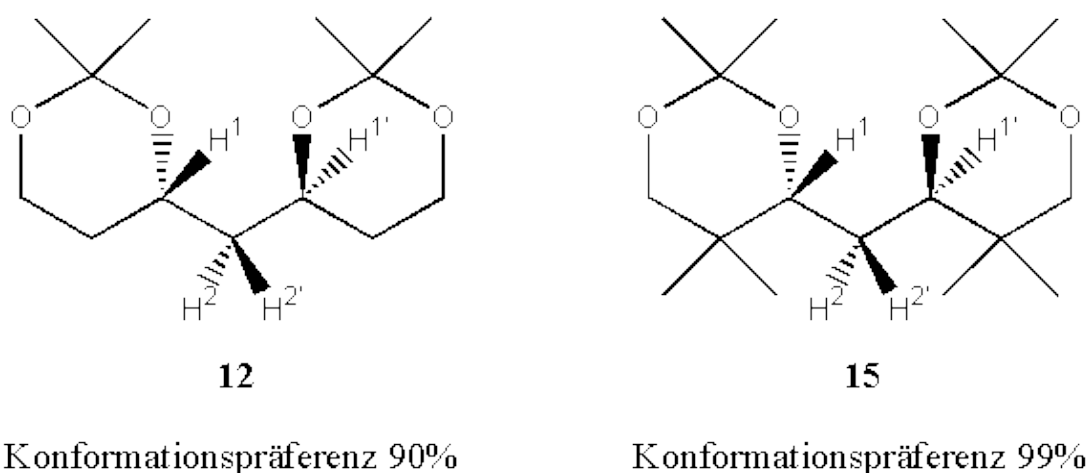


Abbildung 94

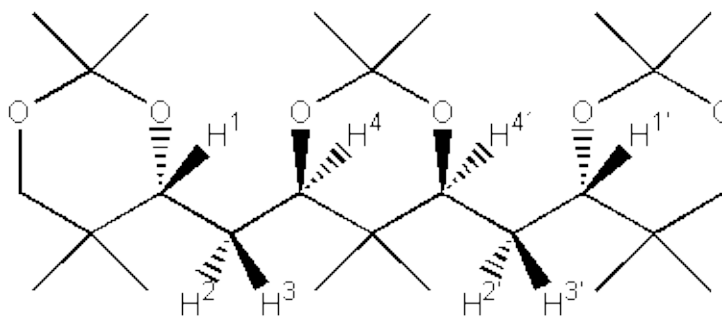
5.1. Ter- und Quinquedioxanylmethane

Die 1H -NMR-Spektren symmetrischer Moleküle sind aufgrund der verminderten Zahl von Signalen gegenüber denen unsymmetrischer Molekülen stark vereinfacht. Häufig werden jedoch Kopplungsmuster höherer Ordnung beobachtet. Finden Kopplungen über das Symmetrieelement der Verbindung hinweg statt (z.B. in **12** und **15**), so sind die betroffenen Multipletts immer höherer Ordnung und können nur durch Spin–Simulation analysiert werden. Die zentrale Dimethylgruppe im Kohlenstoffgerüst der Ter- und Quinquedioxanylmethane dagegen verhindert Kopplungen über das Symmetrieelement hinweg (meso–Spiegelebene). Es ist daher zu erwarten, daß bei ausreichenden Unterschieden in den chemischen Verschiebungen der Protonen der Kohlenstoffkette keine Kopplungsmuster höherer Ordnung auftreten. Die $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten können somit direkt aus den 1H -NMR-Spektren der Verbindungen entnommen werden.

5.1.1. Ter–2,2–Dimethyldioxanylmethan 17

An dem Ter–2,2–dimethyldioxanylmethan **17** wurden bei Raumtemperatur Kopplungskonstanten von 9.6 und 2.4 Hz ($CDCl_3$) für die Protonen des Kohlenstoffgerüsts (Abbildung 95) gemessen. An der hohen Alternanz der Kopplungskonstanten kann man erkennen, daß zu erheblichen Teilen eine lineare Vorzugskonformation populiert wird. Auch bei 223 K zeigt sich nur eine geringe Abweichung der Kopplungskonstanten von den bei

Raumtemperatur ermittelten Werten. Dies unterstützt den Befund, daß bereits bei Raumtemperatur eine deutliche Konformationspräferenz vorliegt.



17

H^1, H^2 H^1, H^3 H^2, H^4 H^3, H^4

3

$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]

(CDCl₃, RT)

9.6

2.4

2.4

9.6

3

$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]

(CDCl₃, 223 K)

9.6

2.2

2.2

9.6

3

$J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]

(300 K)

11.3

1.5

11.3

1.5

3

 $J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]

(223 K)

11.3

1.5

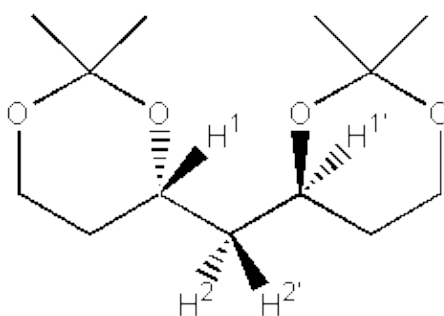
11.3

1.5

Abbildung 95

Um eine quantitative Aussage über die Konformationspräferenz von **17** zu treffen, wurden die von MacroModel berechneten und über alle Konformere der durchgeführten Konformationssuche entsprechend einer Boltzmann-Verteilung gewichteten Kopplungskonstanten mit den experimentell ermittelten Werten verglichen (Abbildung 95). Dabei mußte jedoch beobachtet werden, daß die berechneten Kopplungskonstanten mit 11.3 und 1.5 Hz erheblich von den experimentell ermittelten Werten abweichen. Diese Abweichung ist darauf zurückzuführen, daß MacroModel bei der Berechnung der Kopplungskonstanten die Symmetrie der koppelnden Spin-Systeme nicht berücksichtigt. Aus den NMR-Spektren können aufgrund der chemischen und magnetischen Äquivalenz der Spinsysteme nur die gemittelten Kopplungskonstanten beider Dioxanylmethan-Einheiten gleichzeitig entnommen werden. MacroModel berechnet jedoch beide Dioxanylmethan-Einheiten unabhängig voneinander und vernachlässigt dadurch die Mittlung der resultierenden Kopplungskonstanten. Die berechneten Kopplungskonstanten zeigen daher eine wesentlich höhere Alternanz als die aus den NMR-Spektren zu entnehmenden gemittelten Kopplungskonstanten. Da eine Umrechnung der von MacroModel berechneten Kopplungskonstanten in gemittelte Kopplungskonstanten nicht möglich ist, konnte für keines der betrachteten Dioxanylmethane eine verlässliche Berechnung der Konformationspräferenz auf Basis der Kraftfeldrechnungen durchgeführt werden.

Eine Aussage über die Konformationspräferenz des Terdioxanylmethans **17**, kann jedoch durch den Vergleich mit Didioxanylmethan **12** (Abbildung 96) erhalten werden.

**12** H^1, H^2 H^1, H^3

3

9.5

2.5

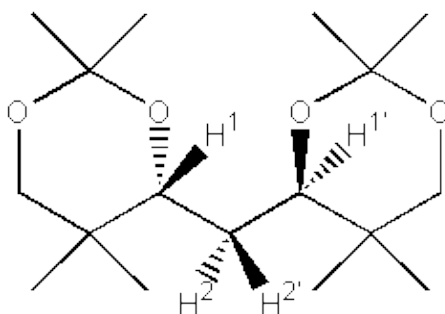
 $J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]

(Toluol, RT)

Abbildung 96

Kahrs ermittelte für Didioxanylmethan **12** eine Gesamt-Konformationspräferenz von ca. 90%. Der Wert von 9.5 und 2.5 Hz steht in einer guten (zufälligen) Übereinstimmung mit den gemessenen Kopplungskonstanten des Terdioxanylmethans **17** (9.6 und 2.4 Hz). Da sich beide Systeme sehr ähnlich sind, kann davon ausgegangen werden, daß sie gleiche Grenzkopplungskonstanten aufweisen. Damit sollte für beide Verbindungen die Präferenz für die Population der Vorzugskonformation ähnlich sein. Die Gesamt-Konformationspräferenz von Terdioxanylmethan **17** sollte also analog zum Didioxanylmethan **12** ca. 90 % betragen.

Im Vergleich mit dem ebenfalls von Kahrs untersuchten Didioxanylmethan **15** (Abbildung 97) zeigt sich erwartungsgemäß, daß die Population der linearen Vorzugskonformation der Dioxanylmethane mit der Anzahl der verknüpften Dioxanylmethan-Einheiten abnimmt. Während in **15** Kopplungskonstanten von 10.4 und 1.7 Hz festzustellen sind, zeigt das analoge Terdioxanylmethan nur noch Kopplungskonstanten von 9.6 und 2.4 Hz.



15

H^1, H^2 H^1, H^3

3

10.4

1.7

$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]

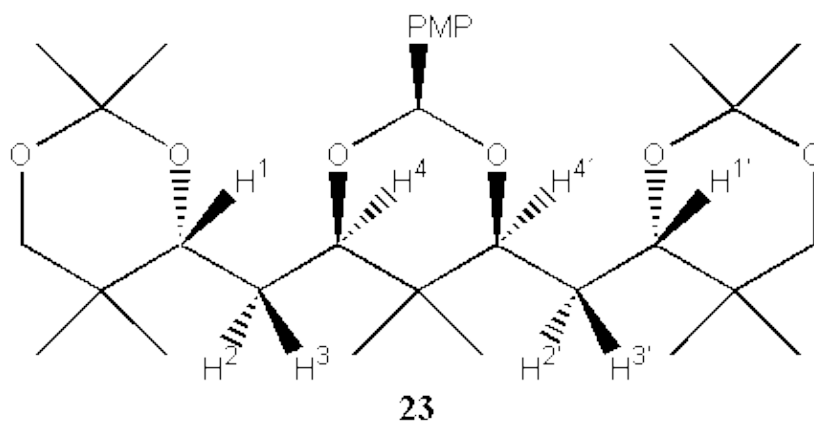
(Toluol, RT)

Abbildung 97

Es ist zu erwarten, daß die einzelnen Dioxanylmethan-Einheiten in beiden Molekülen gleiche Konformationspräferenzen aufweisen. Beim Terdioxanylmethan werden aber aufgrund der Symmetrie nur mittlere Kopplungskonstanten über beide Didioxanylmethan-Bausteine gemessen. Die lokale Konformationspräferenz der einzelnen Segmente muß also mindestens 95 % betragen, da aus der Verknüpfung zweier solcher Didioxanylmethan-Bausteine immer noch eine Gesamt-Konformationspräferenz von mindesten 90 % resultiert ($0.95 \times 0.95 = 0.90$).

5.1.2. Gemischt substituiertes Terdioxanylmethan 23

An dem gemischt substituierten Terdioxanylmethan **23** wurden bei Raumtemperatur für die Protonen des Kohlenstoffgerüsts Kopplungskonstanten von 9.9 und 2.0 Hz (CDCl_3) gemessen (Abbildung 98).



H^1, H^2 H^1, H^3 H^2, H^4 H^3, H^4

3

$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]

(CDCl₃, RT)

9.9

2.0

2.0

9.9

3

$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]

(CDCl₃, 223K)

9.9

2.0

2.0

9.9

3

$J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]

(300 K)

11.3

1.5

11.3

1.5

3

 $J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]

(223 K)

11.3

1.5

11.3

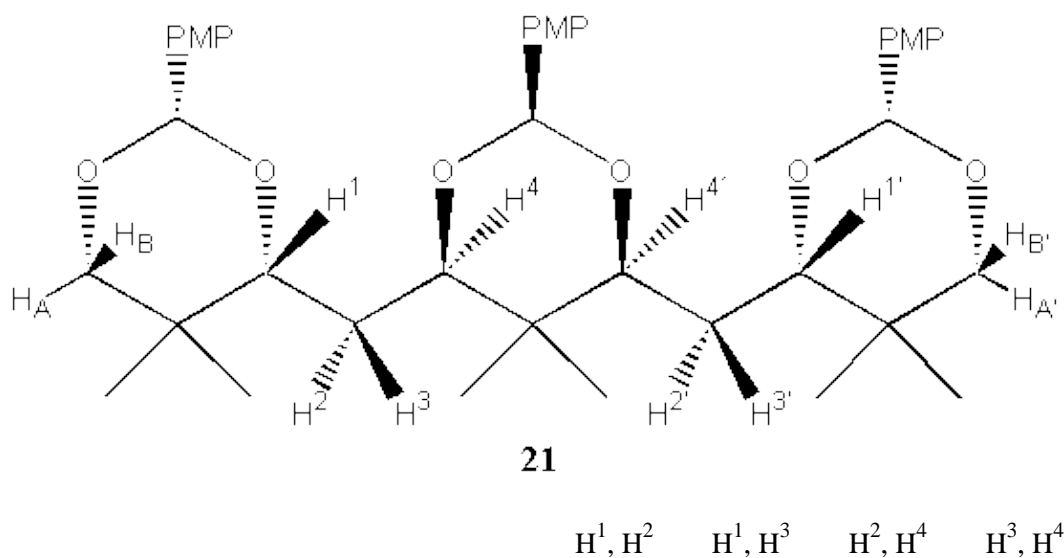
1.5

Abbildung 98

Die Kopplungskonstanten zeigen im betrachteten Temperaturbereich (303 – 223 K) keine Temperaturabhängigkeit. Dies und die größere Alternanz der Kopplungskonstanten weisen darauf hin, daß eine etwas ausgeprägtere Konformationspräferenz als im Ter-2,2-dimethyldioxanylmethan **17** (siehe Abbildung 95) vorliegt. Geht man davon aus, daß beide Terdioxanylmethane **17** und **23** gleiche Grenzkopplungskonstanten aufweisen, sollte für das gemischt substituierte Terdioxanylmethan **23** eine Gesamt-Konformationspräferenz von >90 % vorliegen.

5.1.3. Ter-2-(4-Methoxybenzyl)dioxanylmethan **21**

Das Ter-2-(4-Methoxybenzyl)dioxanylmethan **21** zeigt bei Raumtemperatur Kopplungskonstanten von 8.6 und 2.9 Hz (C_6D_6) für die Protonen des Kohlenstoffgerüsts (Abbildung 99).



3

 $J_{HH}(\text{exp})$ [Hz](C_6D_6 , RT)

2.9

8.6

2.9

8.6

3

 $J_{HH}(MM3^*)$ [Hz]

(300 K)

11.3

1.5

11.3

1.5

Abbildung 99

Diese Kopplungskonstanten lassen auf eine Gesamt-Konformationspräferenz von unter 90 % schließen. Der in den Kraftfeldrechnungen festgestellte Effekt, daß die Substitution aller Dioxan-Ringe mit einem aromatischen Substituenten zu einer niedrigeren Konformationspräferenz führt (Kapitel 3.2) konnte also durch die experimentelle Konformationsanalyse bestätigt werden.

5.1.4. Quinque-2,2-dimethyldioxanylmethan **19**

Im Quinque-2,2dimethyldioxanylmethan **19** (Abbildung 100) sind alle Kopplungskonstanten aufgrund von Überlagerungen verdeckt. Es konnte daher auch mit Hilfe eines 500 MHz- ^1H -NMR-Spektrums unter Einsatz verschiedener Lösungsmittel (CDCl_3 , C_6D_6 , CD_3OD , CD_3COCD_3) keine experimentelle Konformationsanalyse durchgeführt werden.

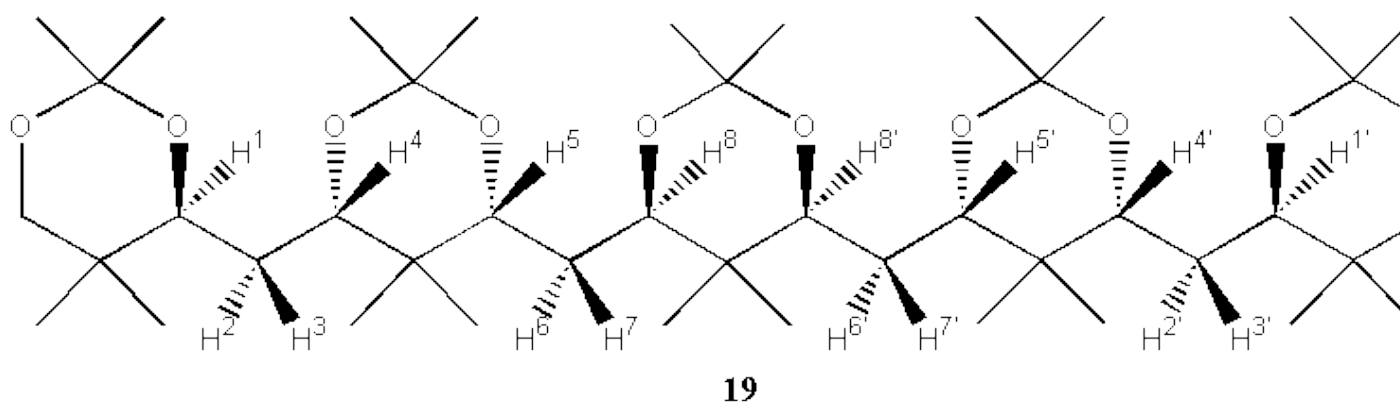
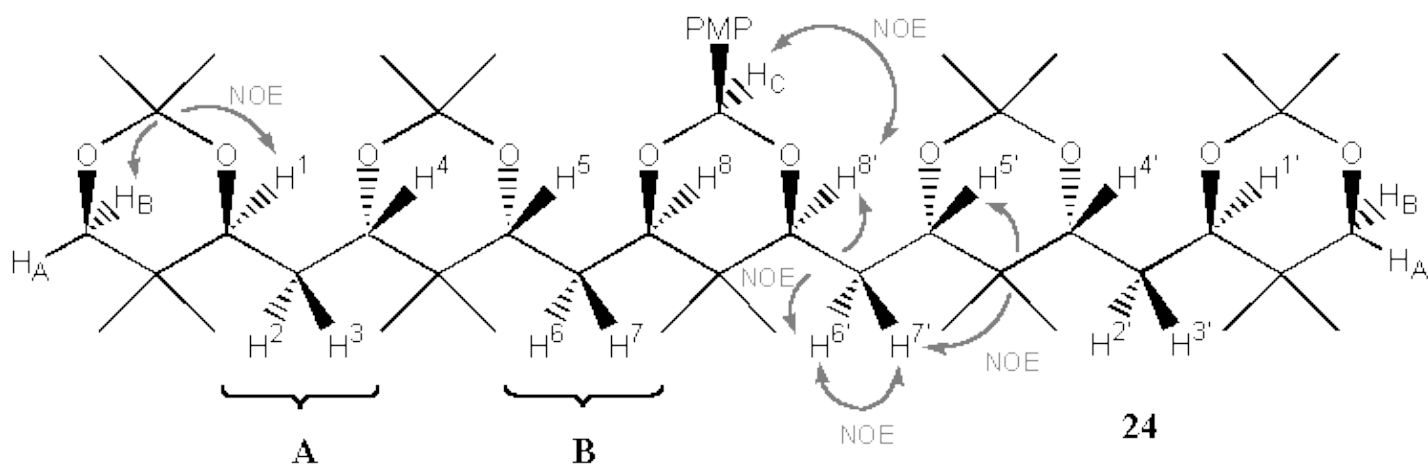


Abbildung 100

5.1.5. Gemischt substituiertes Quinquedioxanylmethan **24**

Für das gemischt substituierte Quinquedioxanylmethan **24** wurden bei Raumtemperatur Kopplungskonstanten von 9.9 und 1.1 Hz sowie 9.0 und 3.0 Hz für die Protonen des Kohlenstoffgerüsts gemessen (Abbildung 101). Eine Zuordnung der Protonen erfolgte über die Analyse von NOE-Kontakten in **24** (Abbildung 101).

Die Tatsache, daß $H^7/H^{7'}$ keinen NOE-Kontakt mit $H^8/H^{8'}$ und $H^6/H^{6'}$ keinen NOE-Kontakt mit $H^5/H^{5'}$ zeigt, unterstützt darüber hinaus den Befund, daß eine lineare Vorzugskonformation vorliegt.



	H^1, H^2	H^1, H^3	H^2, H^4	H^3, H^4	H^5, H^6	H^5, H^7	H^6, H^8	H^7, H^8
3	3.0	9.0	9.0	3.0	9.9	1.1	1.1	9.9
$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]								
(CDCl ₃ , RT)								
3	3.5	9.3	9.3	3.5	10.0	0.5	0.5	10.0
$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]								
(CDCl ₃ , 213 K)								
3	1.5	11.3	11.3	1.5	11.3	1.5	1.5	11.3
$J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]								
(300 K)								
3	1.5	11.3	11.3	1.5	11.3	1.5	1.5	11.3
$J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]								
(213 K)								

Abbildung 101

Das zuvor betrachtete Ter-2,2-dimethyldioxanylmethan **17** (siehe Abbildung 95) sowie das gemischte Terdioxanylmethan **23** (siehe Abbildung 98) zeigen jeweils identische Spinsysteme zu den Bereichen **A** und **B** des gemischten Quinquedioxanylmethans **24**. Es wäre also zu erwarten, daß in beiden Bereichen von **24** jeweils gleiche Kopplungskonstanten wie in den entsprechenden Terdioxanylmethanen zu beobachten sind. Interessanterweise weist der Bereich **B** des gemischten Quinquedioxanylmethans **24** jedoch eine deutlich höhere Alternanz der Kopplungskonstanten (9.9 und 1.1 Hz) auf, als der entsprechende Bereich im analogen gemischten Terdioxanylmethan **23** (9.9 und 2.6 Hz). Der Bereich **A** weist dagegen eine deutlich geringere Alternanz der Kopplungskonstanten (9.0 und 3.0 Hz) auf, als der entsprechende Bereich im analogen Ter-2,2-dimethyldioxanylmethan **17** (9.6 und 2.4 Hz). Beide Bereiche verhalten sich also nicht mehr additiv, sondern beeinflussen sich gegenseitig in ihren (Bereichs)-Konformationspräferenzen. Dabei resultiert für den Bereich **A** eine geringere (Bereichs)-Konformationspräferenz von unter 90 % (die lokale Konformationspräferenz der einzelnen Bausteine des Bereichs liegt damit immer noch über 90 %). Für den Bereich **B** dagegen resultiert eine höhere (Bereichs)-Konformationspräferenz von deutlich über 90 % (die

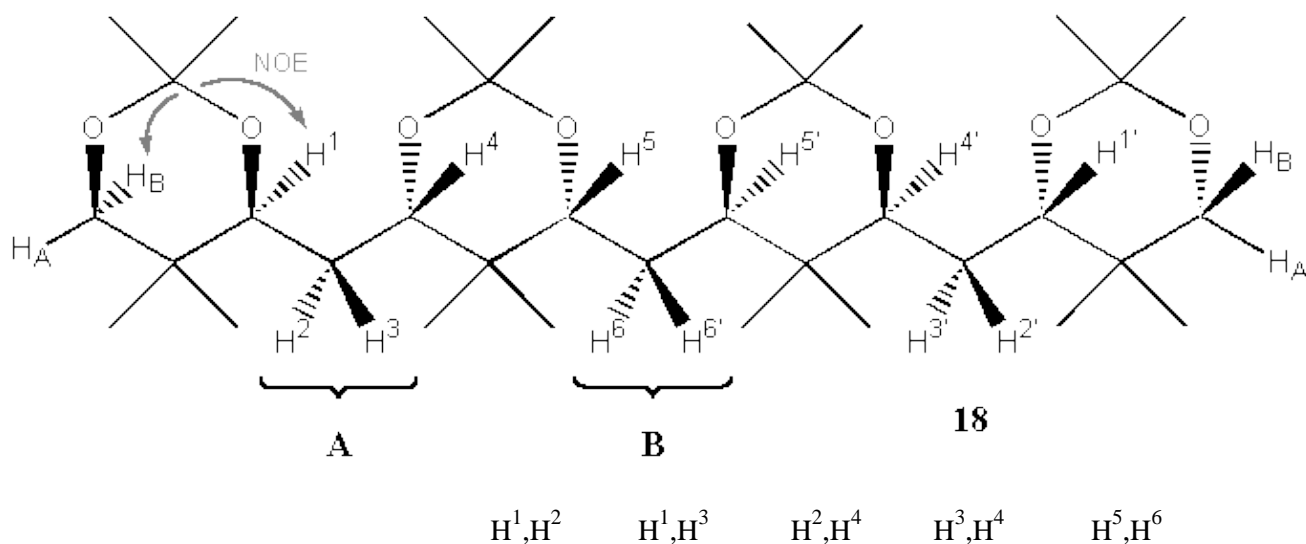
lokale Konformationspräferenz der einzelnen Bausteine des Bereichs liegt damit deutlich über 95 %). Insgesamt ergibt sich daraus eine Gesamt-Konformationspräferenz von ca. 80 %.

5.2. Quaterdioxanylmethane

In den C_2 -symmetrischen Quaterdioxanylmethanen **18** und **22** finden Kopplungen über das Symmetrieelement (C_2 -Symmetrieachse) statt. Um die $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstanten von Kopplungen über das Symmetrieelement zu erhalten, müssen die entsprechenden Multipletts der betroffenen Protonen mit quantenmechanischen Methoden simuliert werden. Hierzu wurde das Simulationsprogramm XSIM verwendet.

5.2.1. Quater-2,2-dimethyldioxanylmethan **18**

Für das Quater-2,2-dimethyldioxanylmethan **18** konnten bei Raumtemperatur mit 9.3 und 2.8 Hz nur die Kopplungskonstanten eines Multipletts erhalten werden. Dieses Multiplett konnte über einen NOE-Kontakt mit dem endständigen Proton H_B dem Proton H^1 zugeordnet werden (Abbildung 102). Alle anderen Multipletts waren auch im 500 MHz-Spektrum unter Einsatz verschiedener Lösungsmittel ($CDCl_3$, C_6D_6 , CD_3OD , CD_3COCD_3) so überlagert, daß keine verlässlichen Kopplungskonstanten entnommen werden konnten. Beim Abkühlen auf 273 K veränderten sich die chemischen Verschiebungen der überlagerten Multipletts dahin, daß mit 9.9 und 2.3 Hz die Kopplungskonstanten eines weiteren Protons ermittelt werden konnten. Aufgrund der chemischen Verschiebung dieses Multipletts mußte es sich um ein Proton an einem sauerstoff-substituierten Kohlenstoffatom handeln. Das beobachtete Multiplett war jedoch nicht höherer Ordnung. Da die Kopplungen der Protonen $H^5/H^{5'}$ und $H^6/H^{6'}$ zu Multipletts höherer Ordnung führen müssen, konnte das weitere Multiplett den Protonen $H^4/H^{4'}$ zugeordnet werden.



3

$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]

($CDCl_3$, RT)

2.5

9.6

–

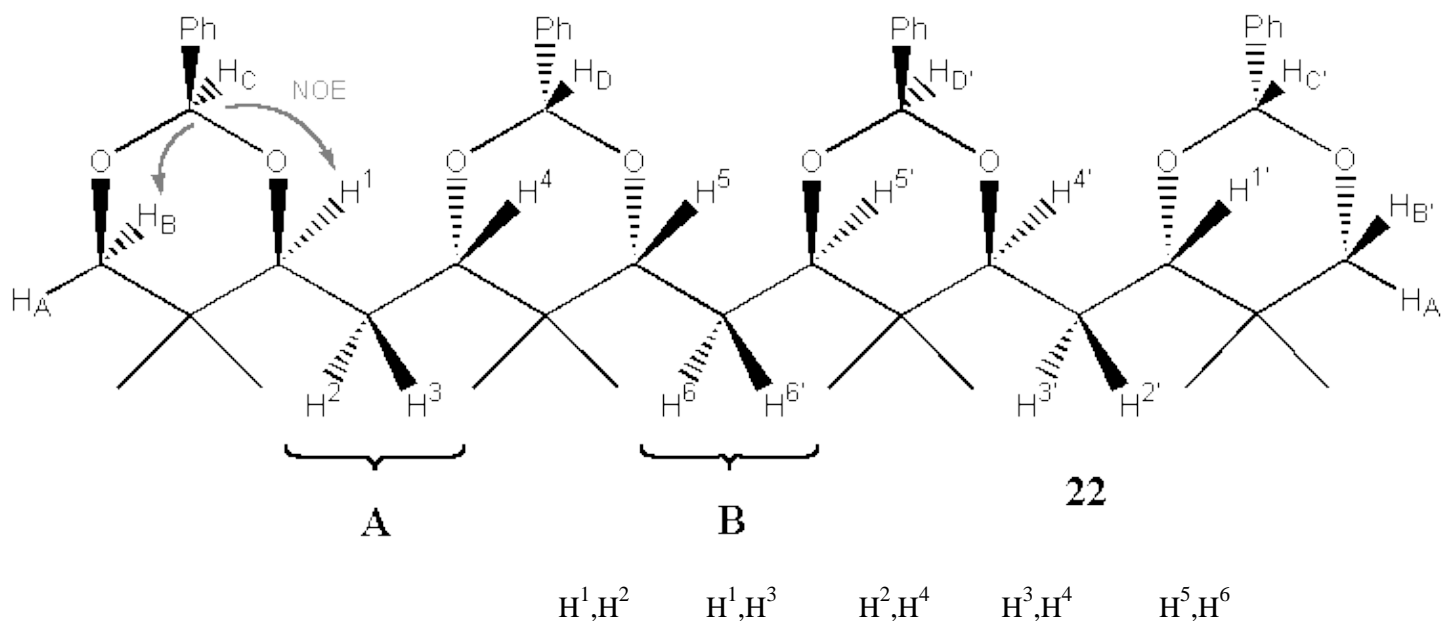
	—
	—
3	
$J_{HH}(\text{exp})$ [Hz]	
(CDCl ₃ , 273 K)	
	2.5
	9.6
	9.9
	2.3
	—
3	
$J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]	
(300 K)	
	1.5
	11.3
	11.3
	1.5
	11.3
3	
$J_{HH}(\text{MM3}^*)$ [Hz]	
(273 K)	
	1.5
	11.3
	11.3
	1.5
	11.3

Abbildung 102

Es konnte somit bisher nur eine Konformationsanalyse für den Bereich **A** des Quaterdioxanylmethans **18** durchgeführt werden. Erneut zeigt sich eine deutliche Abweichung der experimentell ermittelten Kopplungskonstanten von den durch MacroModel berechneten Werten. Im Vergleich zum Ter-2,2-dimethyldioxanylmethan **17** (9.6 und 2.4 Hz, siehe Abbildung 95) zeigt **18** jedoch eine nur unwesentlich geringere Alternanz der Kopplungskonstanten auf. Beim Übergang vom Terdioxanylmethan **17** zum Quaterdioxanylmethan **18** findet folglich kein Verlust an Konformationspräferenz in Bereich **A** statt. Die lokale Konformationspräferenz diesem Bereich sollte daher analog dem Terdioxanylmethan bei ca. 95 % liegen.

5.2.2. Quater-2-phenyldioxanylmethan 22

Bei der Auswertung der Kopplungskonstanten des Quater-2-phenyldioxanylmethans **22** ergaben sich ähnliche Probleme wie schon beim Quater-2,2-dimethyldioxanylmethan **18**. Aufgrund eines stark überlagerten ^1H -NMR-Spektrums der Verbindung konnte auch unter Einsatz verschiedener Lösungsmittel (CDCl_3 , C_6D_6 , CD_3OD , CD_3COCD_3) mit 9.0 und 2.8 Hz nur die Kopplungskonstante eines Multipletts entnommen werden. Durch einen NOE-Kontakt mit H_B konnte bewiesen werden, daß es sich um die Protonen $\text{H}^1/\text{H}^{1'}$ handeln mußte (Abbildung 103).



3

$J_{\text{HH}}(\text{exp})$ [Hz]

(C_6D_6 , RT)

2.8

9.0

–

$J_{HH}(MM3^*)$ [Hz]

(300 K)

1.5

11.3

11.3

1.5

11.3

Abbildung 103

Auch hier konnte also keine vollständige Konformationsanalyse durchgeführt werden. Die gemessenen Kopplungskonstanten lassen jedoch vermuten, daß das Quater-2-Phenyldioxanylmethans **22** im Vergleich zum Quater-2,2-dimethyldioxanylmethan **18** (Abbildung 102) eine etwas geringere Konformationspräferenz aufweist. Dies ist eine erneute Bestätigung des Trends der Kraftfeldrechnungen. Gegenüber dem Ter-2-(4-methoxyphenyl)dioxan **21** (Abbildung 99) scheint das Quater-2-phenyldioxan **22** jedoch eine etwas ausgeprägtere Konformationspräferenz aufzuweisen.

5.3. Zusammenfassung der experimentellen Konformationsanalyse

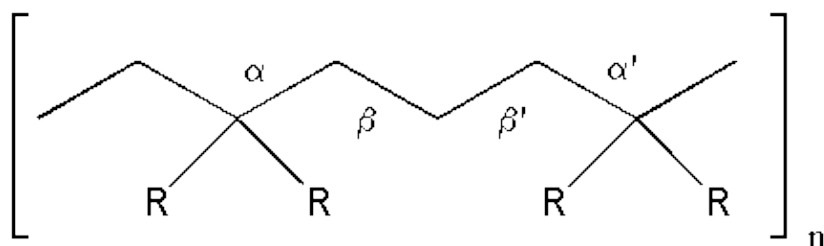
Bei der experimentellen Konformationsanalyse der Dioxanylmethane konnte festgestellt werden, daß alle Verbindungen in hohem Maß eine lineare Vorzugskonformation populieren. Die lokalen Konformationspräferenzen der einzelnen Segmente liegen dabei in einem Bereich von 95 %. Daraus ergeben sich Gesamt-Konformationspräferenzen von ca. 90 %. Eine Ausnahme stellt hier nur das Ter-2-(4-methoxyphenyl)dioxanylmethan **21** dar, daß etwas schwächere lokale Konformationspräferenzen zeigt. Es ist daher davon auszugehen, daß in diesem Fall eine Gesamt-Konformationpräferenz von unter 90 % vorliegt.

Auch im Quinquedioxanylmethan **24** muß eine etwas geringere Gesamt-Konformationspräferenz von ca. 80 % angenommen werden. Diese ist allerdings auf die Verknüpfung mehrerer Dioxanylmethan-Bausteine, die sich gegenseitig in ihrer Konformationpräferenz beeinflussen, zurückzuführen. Erwartungsgemäß nimmt hierbei die Population der linearen Vorzugskonformation des Gesamtmoleküls mit der Anzahl der verknüpften Dioxanylmethan-Bausteine ab.

Für die Quaterdioxanylmethane können nur Aussagen über den äußeren Bereich des Moleküls gemacht werden. Hier zeigt sich für Quater-2,2-dimethyldioxanylmethan **18** eine gegenüber dem Ter-2,2-dimethyldioxanylmethan **17** unvermindert hohe lokale Konformationspräferenz von >95 %. Im Quater-2-phenyldioxanylmethan **22** ist diese lokale Konformationspräferenz etwas geringer.

Durch die experimentelle Konformationsanalyse der dargestellten Dioxanylmethane konnte also gezeigt werden, daß sich auf Basis von Dioxanylmethan-Bausteinen Kohlenstoffgerüste mit ausgezeichneten Konformationspräferenzen aufbauen lassen.

Aus einem anderen Blickwinkel könnte man die untersuchten Dioxanylmethane auch als Grundbausteine zum Aufbau von Polymeren mit linearer Vorzugskonformation betrachten. Solche Polymere sind aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften höchst interessant. Ein bereits von Alder beschriebenes Design linearer Polymere auf Basis des *tert*-Butyl-Effektes, führte auf den Strukturtyp **125** (Abbildung 104).

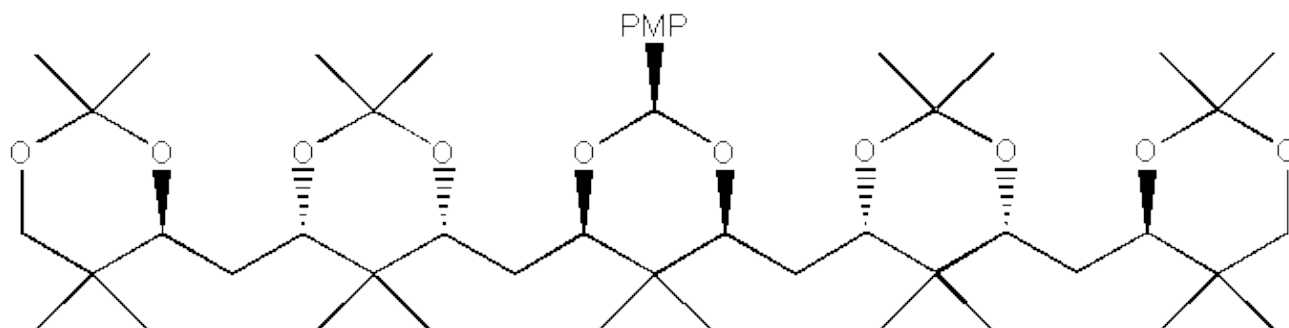


125

Abbildung 104

In diesen Polymeren nehmen die Diederwinkel β und β' aufgrund der Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen mit der geminalen Dialkylgruppe eine *trans*-Anordnung an (*tert*-Butyl-Effekt). Die Konformationskontrolle durch die geminalen Dialkylgruppen erstreckt sich jedoch nicht auf die Diederwinkel α und α' , die im Prinzip jede beliebige Anordnung einnehmen können. In den Polymeren **125** sind daher hohe Konformationspräferenzen zugunsten einer linearen Vorzugskonformation nur durch sterisch anspruchsvolle Alkylsubstituenten (z.B. *tert*-Butyl) zu erreichen.

Die untersuchten Dioxanylmethane, die sich formal nur um die Anellierung eines Dioxan-Ringes an die Polymerkette unterscheiden, stellen hier eine reizvolle Alternative dar. Mit der Dioxanylmethan-Einheit ist eine vollständige Konformationskontrolle aller im System befindlichen Diederwinkel möglich. Systeme wie das Quinquedioxanylmethan **24** (Abbildung 105), in dem bereits vier Dioxanylmethan-Bausteine mit insgesamt 8 flexiblen Bindungen miteinander verknüpft sind, weisen daher immer noch eine Gesamt-Konformationspräferenz zugunsten einer linearen Vorzugskonformation von ca. 80 % auf.



24

Abbildung 105

Dieses bisher unerreichte Beispiel an Konformationskontrolle über größere Kohlenstoff-gerüste bestätigt eindrucksvoll die Möglichkeiten eines rationalen Konformationsdesigns auf Basis von Bausteinen mit hoher lokaler Konformationspräferenz.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Für das *de novo* Design von Wirkstoffen oder Materialien werden Molekülskelette mit definierter dreidimensionaler Gestalt benötigt. Diese definierte Gestalt kann von flexiblen Molekülen in Form einer Vorzugskonformation angenommen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß komplexe Moleküle mit linearer Vorzugskonformation durch ein in Anlehnung an die Biosynthese der Polypropionate entwickeltes Baukasten-Prinzip entworfen und hergestellt werden können. Es galt dabei zu bestätigen, daß die aufgrund eines rationalen Konformationsdesigns vorgeschlagenen flexiblen Bausteine mit hoher lokaler Konformationspräferenz zu definierten Kohlenstoffgerüsten mit hoher Gesamt-Konformationspräferenz zusammengefügt werden können.

Als Baustein mit hoher lokaler Konformationspräferenz (>95%) wurde die Didioxanylmethan-Einheit **15** (Abbildung 106) ausgewählt.

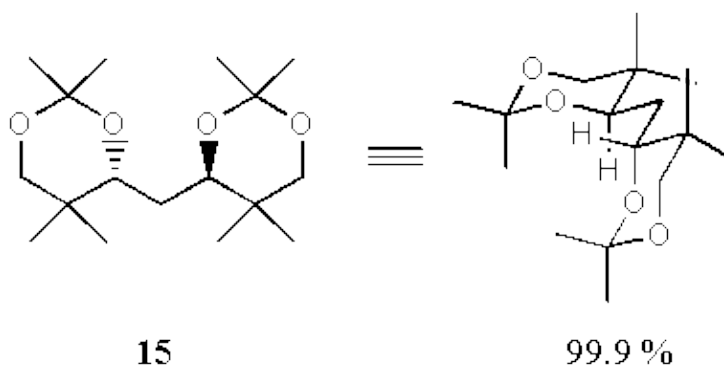


Abbildung 106

Ausgehend von diesem Baustein wurden die homologen Didioxanylmethane **17**, **21**, **23**, **24**, **19**, **18** und **22** entworfen und in effizienten bidirektionalen Synthesen hergestellt (Abbildung 107).

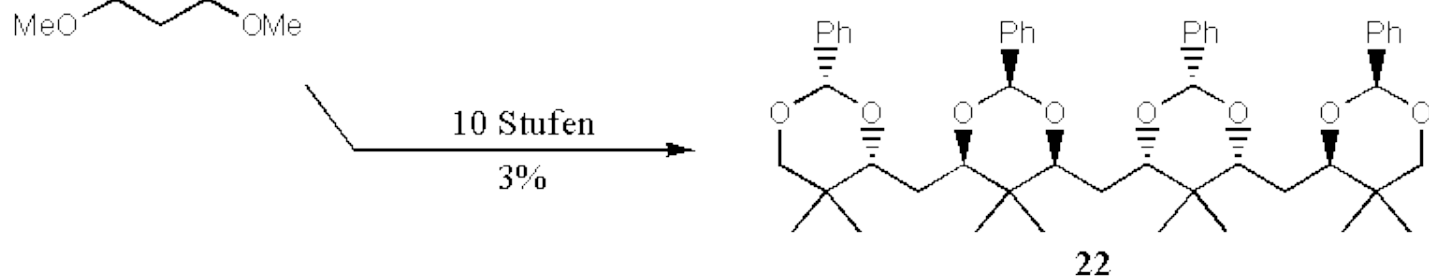
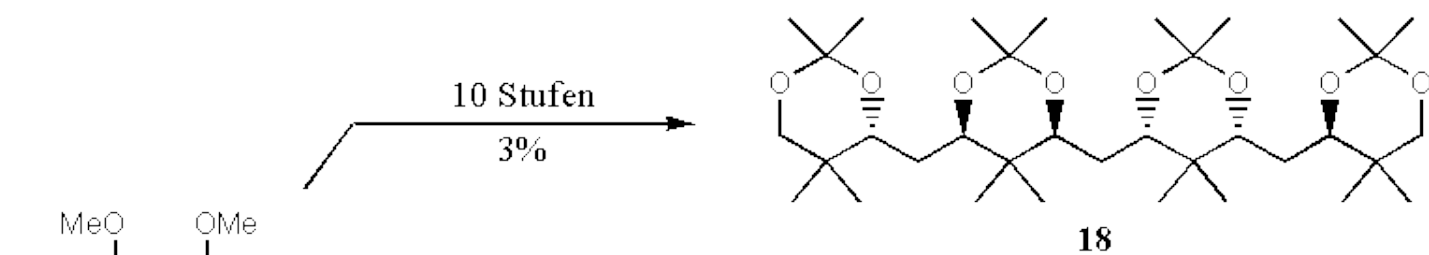
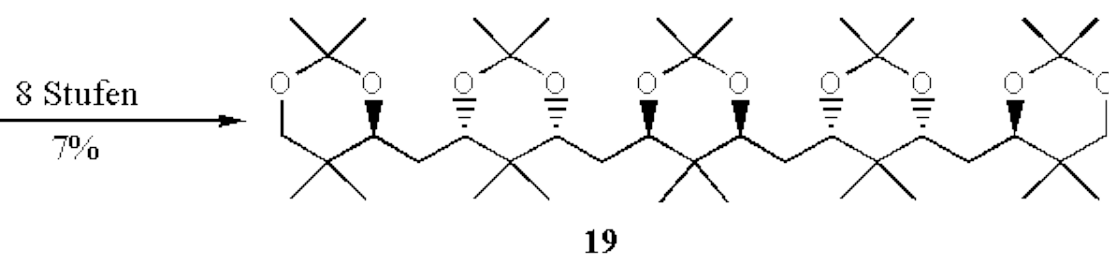
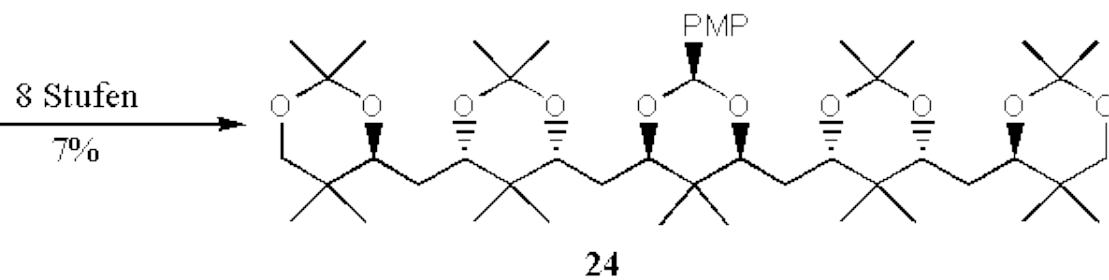
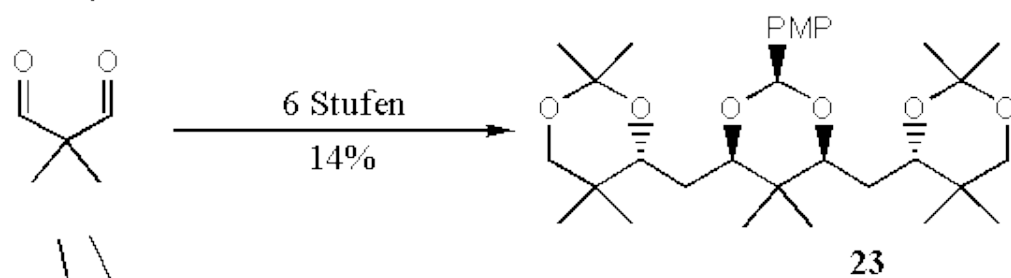
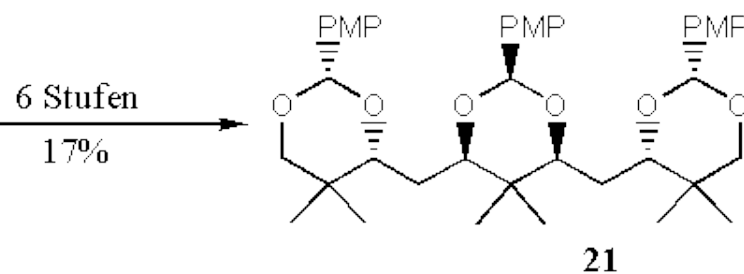
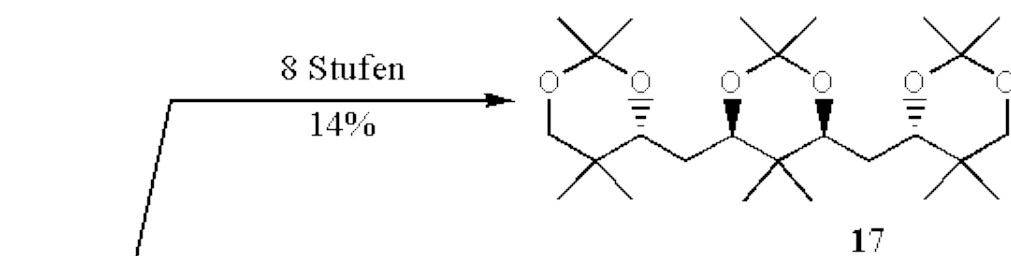


Abbildung 107

Die hergestellten Molekülgerüste wurden durch Kraftfeldrechnungen und die Analyse von $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten auf ihre Konformationspräferenzen untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, daß alle Molekülgerüste in einem hohen Ausmaß eine lineare Vorzugskonformation populieren (Abbildung 108).



Abbildung 108

Die hohe Konformationspräferenz der Didioxanylmethane zeigt, daß mit Hilfe des vorgestellten Baukasten-Prinzips selbst bei größeren Molekülen eine effektive Konformationkontrolle erreicht werden kann. Insbesondere das Quinquedioxanylmethan **24** zeigt eine bisher unerreichte hohe Konformationskontrolle über vier Bausteine mit acht flexiblen Kohlenstoffbindungen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit eröffnen neue Ansätze für ein *de novo* Design flexibler Molekülgerüste mit definierter Vorzugskonformation, die wichtige Funktionen als Wirkstoffe oder Materialien erfüllen können.

II. Experimenteller Teil

1. Vorbemerkungen

1.1. Allgemeines

Alle Reaktionen bei tiefen Temperaturen oder mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter einer Schutzgasatmosphäre aus Sauerstoff-freiem, getrockneten Stickstoff oder Argon durchgeführt. Kanülen und Spritzen wurden getrocknet und vor Gebrauch mit dem verwendeten Schutzgas gespült.

1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Alle verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien wurden wie folgt gereinigt, getrocknet und unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) aufbewahrt:

Aceton

wurde 6 h über Phosphorpentoxid am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Acetonitril

wurde 4 h über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Cyclohexen

wurde 2 h über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Dichlormethan

wurde drei Tage über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Diethylether

wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, über fein verteiltem Natrium (Suspension in Paraffin) bis zur charakteristischen Blaufärbung von Benzophenon am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Dimethylformamid

wurde durch azeotrope Destillation mit Benzol und Wasser gereinigt, 4 h über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Dimethylsulfoxid

wurde 3 h über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend fraktionierend destilliert.

Essigsäure

wurde zwei Stunden mit Essigsäureanhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Ethylacetat

wurde zwei Stunden über Kaliumcarbonat am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Methanol

wurde mit Magnesiumspänen (5 g/L) bis zu deren Auflösung gerührt, anschließend zwei Tage am Rückfluß gehalten und destilliert.

Petrolether

(Kp. 40–60°C) wurde drei Tage über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Pyridin, Di- und Trialkylamine

wurden mehrere Tage über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend fraktionierend destilliert.

Tetrahydrofuran

wurde mehrere Wochen über Kaliumhydroxid vorgetrocknet und anschließend zweimal über Kalium bis zur charakteristischen Blaufärbung von Benzophenon am Rückfluß gehalten und destilliert.

Toluol

wurde mit konzentrierter Schwefelsäure ausgeschüttelt, bis sich diese nicht mehr gelb färbte. Anschließend wurde zweimal mit 10% iger, wäßriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über Natrium bis zur charakteristischen Blaufärbung von Benzophenon am Rückfluß gehalten und anschließend destilliert.

Trimethylsilylchlorid

wurde 5 min über Calciumhydrid am Rückfluß gehalten und anschließend fraktionierend destilliert.

1.3. Metallorganische Reagentien

Der Gehalt von Alkyllithium-Verbindungen wurde nach der Methode von Suffert bestimmt. Grignard-Lösungen wurden nach Hydrolyse mit einem Salzsäureüberschuss mit Natriumhydroxidlösung gegen Phenolphthalein titriert.

1.4. Weitere Reagenzien

Dicyclohexylborchlorid:

Zu einer Lösung von 10.6 mL Cyclohexen in 20 mL Diethylether wurden bei 0°C 5.80 mL (50 mmol) Monochloroboran-Dimethylsulfid-Komplex tropfenweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 2 h von 0°C auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Umkondensation des Rückstandes im Vakuum ergab 8.90 g (42 mmol, 83%) Dicyclohexylborchlorid als farbloses Öl.

pH7-Puffer:

56.2 g Natriumdihydrogenphosphatdihydrat und 213.6 g Natriumhydrogenphosphat wurden in 2 L Wasser gelöst.

Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid

: Zu 25 g (662 mmol) Natriumborhydrid wurden 241 g (662 mmol) 25% ige, wäßrige Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung gegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit 500 mL Wasser verdünnt und am Rotationsverdampfer konzentriert, worauf ein weißer Feststoff zurückbleib. Dieser wurde je zehnmal in 100 mL Ethanol suspendiert und filtriert und anschließend 18 h bei 80°C im Vakuum (ca. 0.05 mbar) getrocknet.

32.4 g (363 mmol) des so erhaltenen Tetramethylammoniumborhydrides wurden in 600 mL Toluol gelöst und bei 10°C über einen Zeitraum von 15 min tropfenweise mit 72.9 mL (1275 mmol) trockener Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 5 h auf Raumtemperatur erwärmt und darauf unter Schutzgasatmosphäre filtriert. Der erhaltene weiße Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen (5 mal je 50 mL) und anschließend 18 h bei 80°C im Vakuum (ca. 0.05 mbar) getrocknet.

1.5. Chromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Dünnschichtchromatogramm-Fertigplatten Kieselgel 60 (mit Fluoreszenzindikator F-254) auf Glas der Firma Merck verwendet.

Die Dünnschichtchromatogramme wurden durch Eintauchen in eine Lösung von 6.25 g Molybdätdiphosphorsäure, 2.50 g Cer(IV)-sulfat-tetrahydrat und 12 mL Schwefelsäure in 235 mL Wasser und anschließendes Erwärmen mittels Heißluftgebläse angefärbt.

Zur Flash-Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Korngröße 40–60 µm (Si 60 der Firma Merck) verwendet. Sowohl die Füllhöhe als auch der Durchmesser der verwendeten Säulen wurde in Anlehnung an die Empfehlungen von Still gewählt.

1.6. Kernresonanzspektren

Die Kernresonanzspektren wurden an den Geräten ARX 200, AC 300, AM 400 und AMX 500 der Firma Bruker gemessen. Die chemischen Verschiebungen wurden auf den Restprotonengehalt des verwendeten deuterierten Lösungsmittels oder auf zugegebenes Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$) bezogen.

1

H-NMR-Spektren:

Deuteroacetone: $\delta = 2.05$

Deutero-Benzol: $\delta = 7.16$

Deuterochloroform: $\delta = 7.26$

Deuteromethanol: $\delta = 3.31$

13

C-NMR-Spektren:

Deuteroacetone: $\delta = 206.0$

Deutero-Benzol: $\delta = 128.0$

Deuterochloroform: $\delta = 77.0$

Deuteromethanol: $\delta = 49.0$

Zur Beschreibung der Signale wurden die Abkürzungen s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, p = pseudo und b = verbreitertes Signal verwendet:

1.7. Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie mit einem Gerät des Typs CHN-Rapid der Firma Heraeus angefertigt.

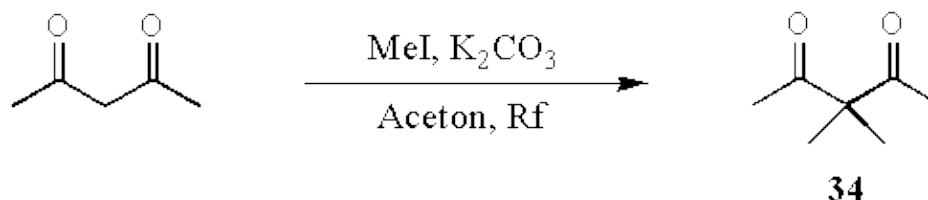
1.8. Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Mikroheiztisch der Firma Reichert (Wien) bestimmt.

2. Experimente

2.1. Experimente zur Darstellung der Terdioxanylmethane 17, 21 und 23

2.1.1. 3,3-Dimethyl-pentan-2,4-dion (34)



Zu einer Lösung von 64 g (640 mmol) Acetylaceton in 200 mL Aceton wurden bei 0°C 189 g (1370 mmol) Kaliumcarbonat und 191 g (1340 mmol) Methyljodid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 72 h am Rückfluß gehalten und darauf in 200 mL *tert*-Butylmethylether gegossen. Nach Zugabe von 200 mL Wasser wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter, wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Destillative Entfernung des Lösungsmittels und fraktionierende Destillation des Rückstandes (70°C, 50 mbar) ergaben 60.0 g (468 mmol, 73 %) des Diketons **34** als farblose Flüssigkeit.

1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 1.24 (s, 6H), 2.03 (s, 6H).

13

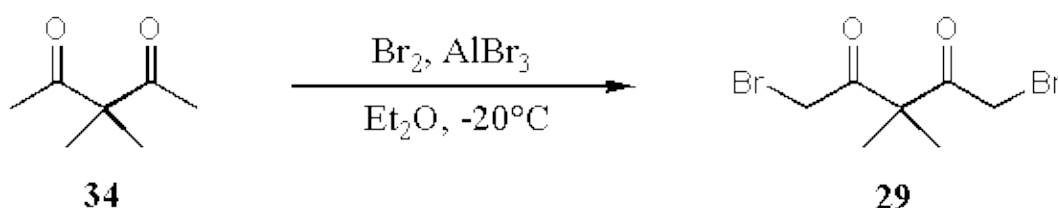
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 21.1 (2C), 26.0 (2C), 62.4, 207.5 (2C).

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR und ¹³C-NMR) stimmen mit denen in der Literatur überein.

2.1.2. 1,5-Dibrom-3,3-dimethyl-pentan-2,4-dion (29)



Zu einer Suspension von 12.9 g (100 mmol) Diketon **34** und 0.53 g (2.0 mmol) Aluminiumbromid in 150 mL

Ether wurden bei -20°C innerhalb von 1 h 32.2 g (201 mmol) Brom getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei -20°C gerührt und darauf in 300 mL gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter, wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Destillative Entfernung des Lösungsmittels und fraktionierende Destillation des Rückstandes (100°C , 0.1 mbar) ergaben 12.0 g (41.9 mmol, 42 %) des Dibromids **29** als dunkelbraune Flüssigkeit.

1

H-NMR (200 MHz, CDCl_3):

d

= 1.50 (s, 6H), 4.18 (s, 4H).

13

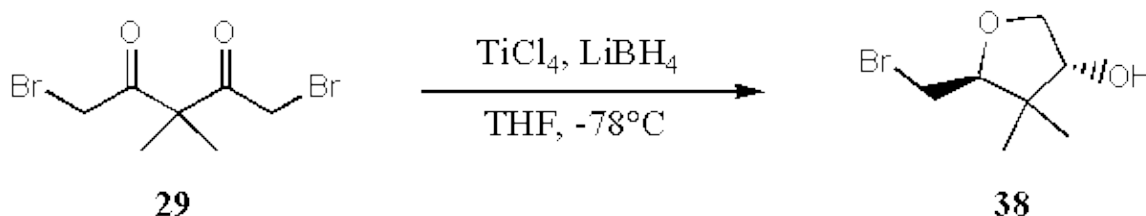
C-NMR (50 MHz, CDCl_3):

d

= 22.3 (2C), 31.2 (2C), 60.8, 200.2 (2C).

Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR und ^{13}C -NMR) stimmen mit denen in der Literatur überein.

2.1.3. (3*R**,5*S**)-5-Bromomethyl-4,4-dimethyltetrahydro-3-furanol (**38**)



Zu einer Lösung von 0.394 g (2.00 mmol) Dibromodiketon **29** in 7 mL Diethylether wurden bei 0°C 2.4 mL (1 M in Diethylether, 2.4 mmol) Titantetrachlorid getropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 min bei 0°C gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Bei -78°C wurden 0.131 g (6.00 mmol) Lithiumborhydrid in 0.6 mL Diethylether langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei -78°C gerührt und dann in 50 mL gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether (4 mal je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.223 g (1.07 mmol, 53 %) des Furanols **38** als farblosen, kristallinen Feststoff (Smp. 135°C).

R_f

= 0.35 (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (300 MHz, CDCl_3):

d

= 0.88 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 3.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.0, 1.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 1H).

Das Hydroxylproton (1H) konnte nicht detektiert werden.

13

C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

d

= 18.9, 19.8, 31.3, 45.7, 73.9, 81.0, 84.5.

Es wurde eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt (siehe Anhang).

2.1.4. 4-Benzoyloxybut-1-en (126)



Zu einer Lösung von 5.00 mL (58.1 mmol) 3-Buten-1-ol in 120 mL Dichlormethan wurden bei 0°C 6.99 mL (86.7 mmol) Pyridin und 10.1 mL (86.7 mmol) Benzoylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in 100 mL pH7-Puffer gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 mal je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 100 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 100 mL Salzsäure (1M) gewaschen. Darauf wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10% *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 9.77 g (5.47 mmol, 96 %) des Benzoates **47** als farbloses Öl.

R_f

= 0.44 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 2.52 (m, 2H), 4.37 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 5.15 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.04 (m, 2H).

13

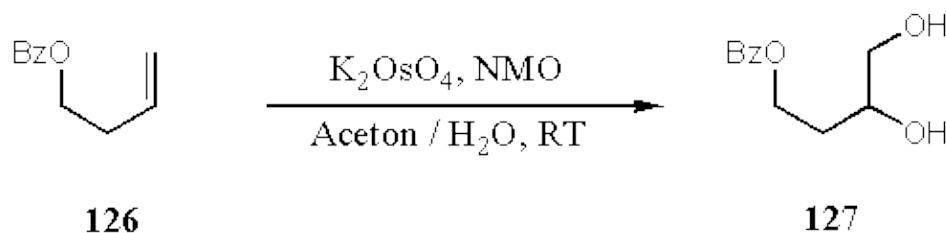
C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 33.1, 63.9, 117.3, 128.3 (2C), 129.5 (2C), 132.8, 134.0, 166.5.

Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR und ^{13}C -NMR) stimmen mit denen in der Literatur überein.

2.1.5. 3-Benzoyloxy-2-hydroxybutan-1-ol (126)



Zu einer Lösung von 9.77 g (55.5 mmol) Olefin **126** in 30 mL Aceton / Wasser 1:1 wurden bei Raumtemperatur 16.1 mL (77.7 mmol) N-Methyl-morpholin-N-oxid (50 gew % in Wasser) und eine Spatelspitze Kaliumosmat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 1.00 g Natriumthiosulfat versetzt. Nach weiteren 15 min bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (5 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 50 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogensulfatlösung, 50 mL Salzsäure (2M) und 50 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergaben 11.2 g (53.0 mmol, 96 %) des Diols **127** als weißen Feststoff (Smp. 50°C), der ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

R_f

= 0.27 (*tert*-Butylmethylether)

1

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

d

= 1.84 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.67 (ddd, $J = 11.2, 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.41 (ddd, $J = 11.2, 5.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.56 (ddd, $J = 11.2, 8.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.00 (m, 2H).

13

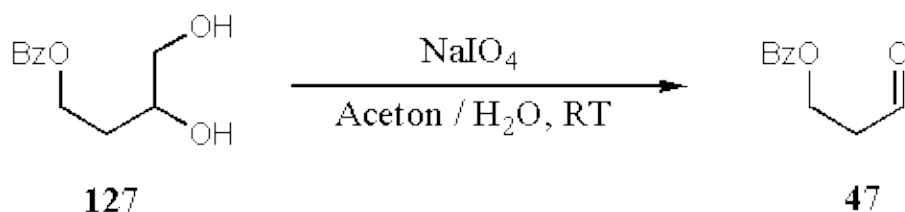
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

d

= 32.7, 61.6, 66.8, 69.1, 128.5 (2C), 129.7 (2C), 130.0, 133.1, 167.1.

Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR und ^{13}C -NMR) stimmen mit denen in der Literatur überein.

2.1.6. 3-Benzoyloxyproanal (47)



Zu einer Lösung von 11.2 g (53.0 mmol) Diol **127** in 100 mL Wasser / Aceton 4:1 wurden bei 0°C 22.7 g (106 mmol) Natriumperiodat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und darauf in 100 mL Wasser gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 mal je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 100 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 100 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergaben 9.20 g (51.6 mmol, 97 %) des Aldehyds **47** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

R_f

= 0.37 (*tert*-Butylmethylether)

1

H-NMR (400 MHz, C₆D₆):

d

= 2.11 (m, 2H), 4.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 9.26 (s, 1H).

13

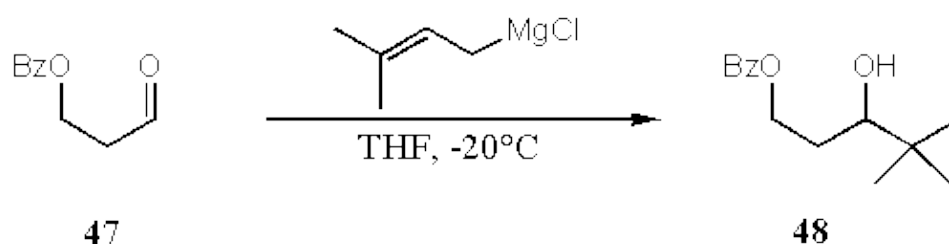
C-NMR (100 MHz, C₆D₆):

d

= 42.5, 58.4, 128.5 (2C), 129.5, 129.7 (2C), 133.0, 166.0, 198.2.

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmen mit denen in der Literatur überein.

2.1.7. 6-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethylhex-1-en (48)



Zu einer Lösung von 9.16 g (51.4 mmol) Aldehyd **47** in 150 mL Tetrahydrofuran wurden bei -78°C über 4 h 40.0 mL (52.0 mmol) Prenylmagnesiumchlorid (1.3 M in Tetrahydrofuran) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -78°C gerührt und darauf mit 100 mL gesättigter, wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 mal je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-lösung und 100 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen.

Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat, Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließende flashsäulenchromatographische Reinigung (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergaben 9.19 g (37.0 mmol, 72 %) des Alkohols **48** als farbloses Öl.

R_f

= 0.44 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

λ

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

d

= 1.04 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.05 (m, 2H).

Das Hydroxylproton konnte nicht detektiert werden.

λ

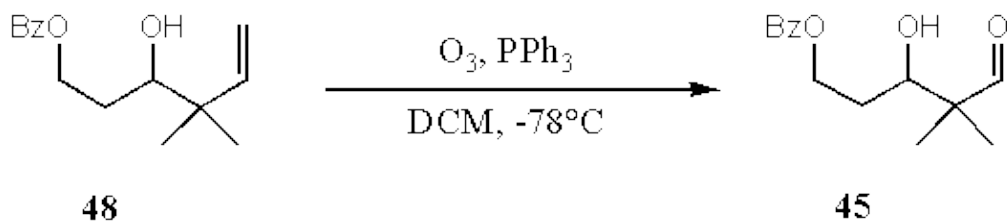
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

d

= 22.1, 22.9, 29.9, 41.3, 63.1, 74.9, 113.7, 128.3 (2C), 129.6 (2C), 130.2, 133.7, 144.8, 166.8.

Es konnte keine korrekte Elementaranalyse erhalten werden.

2.1.8. 5-Benzoyloxy-3-hydroxy-2,2-dimethyl-1-pentanal (**45**)



Durch eine Lösung von 0.138 g (0.556 mmol) Olefin **48** in 5 mL Dichlormethan wurde bei -78°C Ozon bis zur Blaufärbung der Lösung geleitet. Überschüssiges Ozon wurde mit Sauerstoff ausgetrieben und darauf 0.262 g (1.00 mmol) Triphenylphosphan hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 14 h von -78°C auf Raumtemperatur erwärmt und darauf mit 1 g Kieselgel versetzt. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließende flashsäulenchromatographische Reinigung (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergaben 0.322 g (0.883 mmol, 88 %) des Aldehyds **45** als farbloses Öl, das direkt für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

R_f

= 0.77 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

λ

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

d

= 1.03 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.85 (br, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 9.58 (s, 1H).

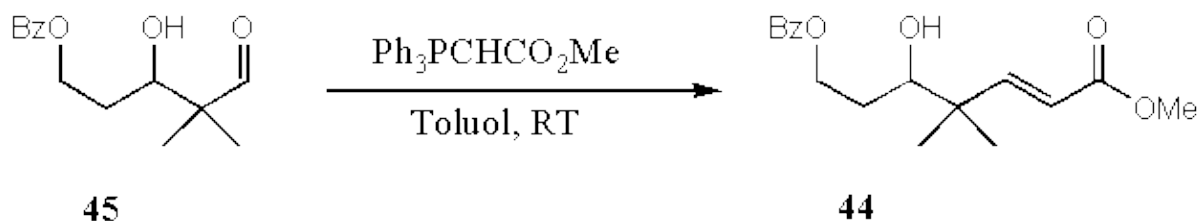
13

C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 16.4, 19.0, 30.7, 50.1, 62.2, 71.4, 128.4 (2C), 129.6 (2C), 129.9, 130.0, 166.1, 206.4.

2.1.9. Methyl (*E*)-7-Benzoyloxy-5-hydroxy-4,4-dimethyl-2-heptenoat (**44**)



Zu einer Lösung von 0.124 g (0.500 mmol) Aldehyd **45** in 5 mL Toluol wurden bei Raumtemperatur 0.144 g (52.0 mmol) Methyl-triphenylphosphoranylidenacetat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 200 mL gesättigter, wäßriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergaben 0.132 g (41.2 mmol, 82 %) des Esters **44** als farbloses Öl.

R_f

= 0.17 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

d

= 1.08 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.58 (br, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.00 (m, 2H).

13

C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

d

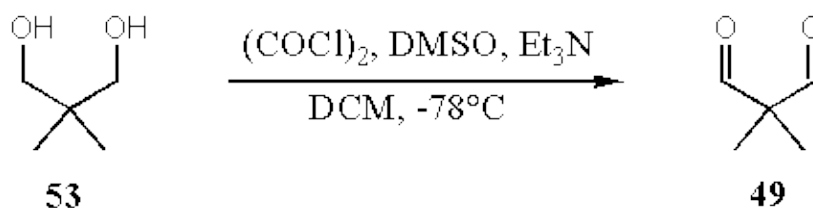
= 22.3, 22.6, 28.8, 41.5, 51.4, 62.2, 74.6, 119.4, 128.3 (2C), 128.7 (2C), 129.8, 130.0, 132.7, 155.0, 166.3.

Elementaranalyse: C₁₇H₂₂O₅ (306.4):

berechnet C 66.65 H 7.24

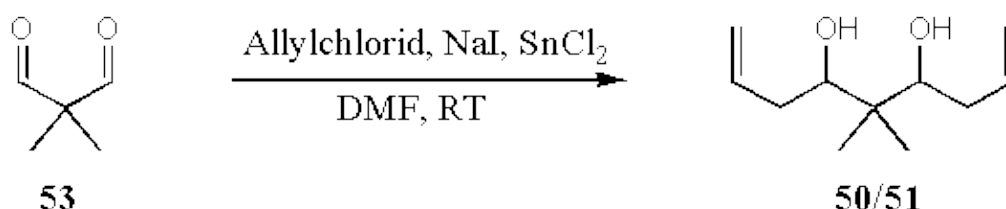
gefunden C 66.46 H 7.10

2.1.10. Dimethylmalonaldehyd (49)



Zu einer Lösung von 32.2 mL (375 mmol) Oxalylchlorid in 550 mL Dichlormethan wurden bei -78°C 32.0 mL (450 mmol) Dimethylsulfoxid in 30 mL Dichlormethan über 15 min getropft. Dabei wurde dafür Sorge getragen, daß entstehende Gase sicher abgeführt werden konnten. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -78°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 15.6 g (150 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol **53** in 50 mL Dichlormethan tropfenweise zugegeben. Nach 10 min bei -78°C verwandelte sich das Reaktionsgemisch in eine weiße, viskose Suspension, worauf 125.4 mL (900 mmol) Triethylamin zugegeben und über einen Zeitraum von 1 h auf 0°C erwärmt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in 600 mL Wasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether (3 mal je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde das Reaktionsprodukt durch Destillation (67°C , 18 mbar) gereinigt. Man erhielt 9.0 g (88 mmol, 59 %) einer farblosen Flüssigkeit, die sofort für die folgende Reaktion weiterverwendet wurde.

2.1.11. 5,5-Dimethyl-1,8-nonadien-4,6-diole (50/51)



9.00 g (88.1 mmol) des in der vorherigen Reaktion dargestellten Dimethylmalonaldehyds wurden zu einer Lösung von 23.0 mL (282 mmol) Allylchlorid, 79.5 g (352 mmol) Zinn(II)-Chlorid-Dihydrat und 58.1 g (388 mmol) Natriumiodid in 440 mL Dimethylformamid gegeben. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde für 6 d bei Raumtemperatur gerührt und darauf in 500 mL einer 10%igen, wäßrigen Ammoniumfluorid-Lösung gegossen. Nach Extraktion mit *tert*-Butylmethylether (5 mal je 100 mL) wurden die vereinigten organischen Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 11.1 g (60.5 mmol, 69 %) der Diole **50/51** als Diastereomerengemisch (*syn* : *anti* ca. 2:1 laut Integration der ^{13}C -NMR-Signale der erzeugten Stereozentren).

R_f

= 0.42 (40 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

d

= 0.79 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 2.17 (m, 8H), 2.99 (br, 4H), 3.56 (m, 4H), 5.13 (m, 8H), 5.86 (m, 4H).

13

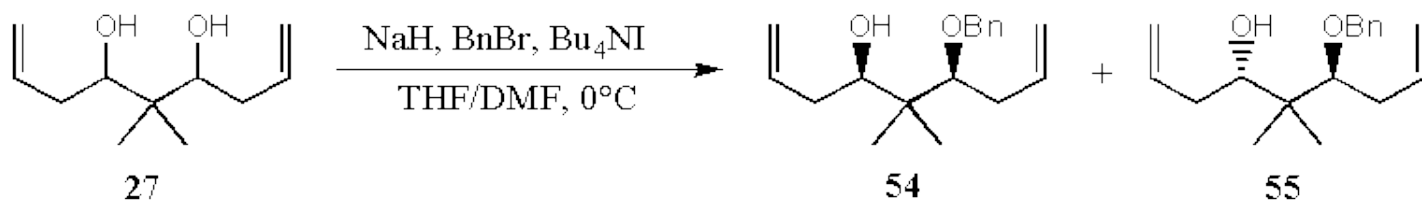
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

d

= 14.7, 20.9 (2C), 21.1, 36.5 (2C), 36.6 (2C), 40.1, 40.7, 77.4 (2C), 78.1 (2C), 117.6 (2C), 117.8 (2C), 136.1 (2C), 136.2 (2C).

Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR und ^{13}C -NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.1.12. (4*R**,6*S**)-6-Benzoyloxy-5,5-dimethyl-1,8-nonadien-4-ole (54 und 55)



Zu einer Lösung von 0.577 g (3.13 mmol) des Diastereomerengemisches **50/51** (*syn* : *anti* ca. 2:1) und 0.730 mL (9.39 mmol) Dimethylformamid in 8 mL Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 0.100 g (3.44 mmol) Natriumhydrid (80% in Mineralöl) portionsweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt, bevor 0.390 mL (3.29 mmol) Benzylbromid zugetropft wurden. Nach der Zugabe von einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid ließ man über einen Zeitraum von 15 h auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf in 20 mL einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (5% *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.240 g (0.875 mmol, 28 %) des *anti*-Benzylethers **55** und 0.485 g (1.76 mmol, 57 %) des *syn*-Benzylethers **54** als farblose Öle.

anti

–Benzylether **55**:

R_f = 0.39 (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

d

= 0.80 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.63 (dt, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.00 (m, 4H), 5.87 (m, 2H), 7.22 (m, 5H).

13

C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

d

= 20.1, 22.1, 35.3, 36.4, 41.6, 74.5, 75.1, 88.2, 116.4, 116.8, 127.5, 127.6 (2C), 127.7 (2C), 136.6, 136.8, 137.9.

syn

–Benzylether **54**:

R_f = 0.33 (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.87 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 3.48 (dd, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 5.92 (m, 2H), 7.33 (m, 5H).

13

C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

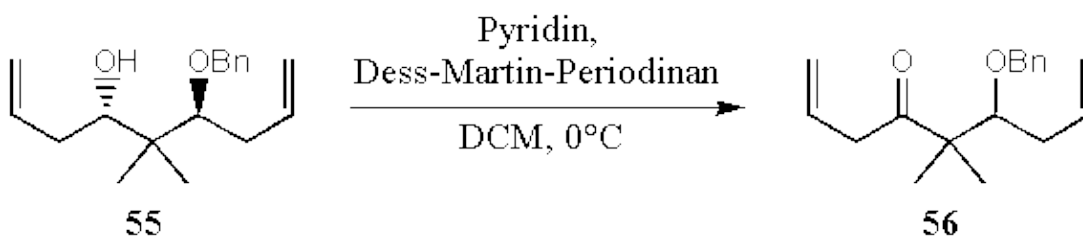
= 17.4, 20.4, 35.5, 36.6, 42.4, 73.5, 76.0, 86.0, 116.3, 117.4, 127.5, 127.6 (2C), 128.3 (2C), 136.5, 137.1, 138.4.

Elementaranalyse: C₁₈H₂₆O₃ (274.4):

berechnet C 78.79 H 9.55

gefunden C 78.61 H 9.40

2.1.13 6-Benzyloxy-5,5-dimethyl-1,8-nonadien-4-on (56)



Zu einer Lösung von 0.248 g (0.904 mmol) des *anti*-Benzylethers **55** und 0.219 mL (2.71 mmol) Pyridin in 4.5 mL Dichlormethan (nicht getrocknet !) wurden bei 0°C 0.575 g (1.36 mmol) Dess–Martin–Periodinan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in eine Mischung aus 10 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 10 mL gesättigter, wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und 20 mL *tert*-Butylmethylether gegossen. Nach 30 min heftigen Rührens bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (2 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.236 g (0.866 mmol, 95 %) des Ketons **56** als farbloses Öl.

R_f

= 0.56 (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, C₆D₆):

d

= 1.00 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 4H), 5.85 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 7.24 (m, 5H).

13

C-NMR (50 MHz, C₆D₆):

d

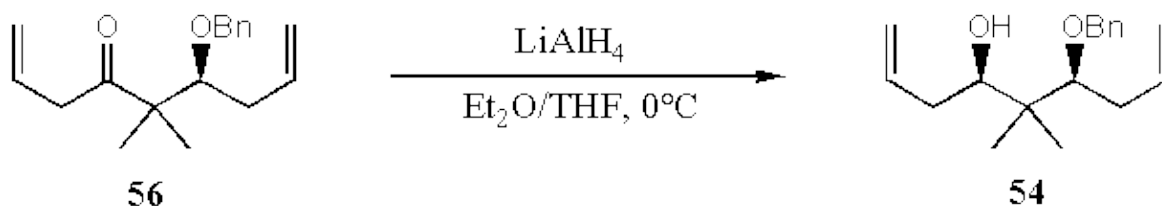
= 20.6, 21.2, 36.0, 43.4, 52.5, 74.0, 84.2, 116.8, 117.9, 127.4, 127.5 (2C), 128.2 (2C), 131.5, 136.1, 138.5, 211.2.

Elementaranalyse: C₁₈H₂₄O₂ (272.4):

berechnet C 79.37 H 8.88

gefunden C 79.35 H 8.99

2.1.14. (4*R**,6*S**)-6-Benzyloxy-5,5-dimethyl-1,8-nonadien-4-ol (**54**)



Zu einer Lösung von 0.096 g (2.53 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 25 mL Diethylether/Tetrahydrofuran (9:1) wurden bei -120°C 0.230 g (0.844 mmol) einer auf -120°C vorgekühlten Lösung des Ketons **56** in 1 mL Diethylether/Tetrahydrofuran (9:1) *via cannula* getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei -120°C gerührt und dann über 18 h von -120°C auf -60°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.032 g (0.12 mmol, 14 %) des *anti*-Benzylethers **54** und 0.190 g (0.692 mmol, 82 %) des *syn*-Benzylethers **55** als farblose Öle.

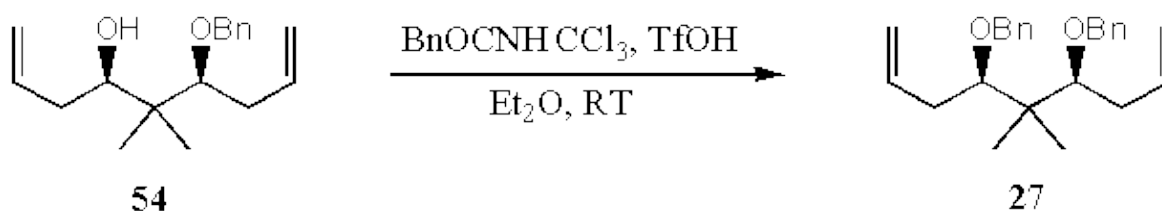
syn

–Benzylether **54**:

$R_f = 0.39$ (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der unter 2.1.12 erhaltenen Verbindungen **54** und **55** überein.

2.1.15. (4*R**,6*S**)–4,6–Dibenzzyloxy–5,5–dimethyl–1,8–nonadien (**27**)



Zu einer Lösung von 0.52 g (1.9 mmol) des *syn*-Benzylethers **54** in 2 mL Diethylether wurden bei Raumtemperatur 0.90 mL (3.8 mmol) Benzyltrichloracetimidat getropft. Nach Zugabe eines Tropfens Trifluormethansulfonsäure wurde das Reaktionsgemisch für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf in 10 mL Wasser gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (2 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.64 g (1.8 mmol, 92 %) des Bisbenzylethers **27** als farbloses Öl.

R_f

= 0.72 (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

d

= 0.95 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 5.10 (m, 4H), 5.98 (m, 2H), 7.37 (m, 10H).

C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

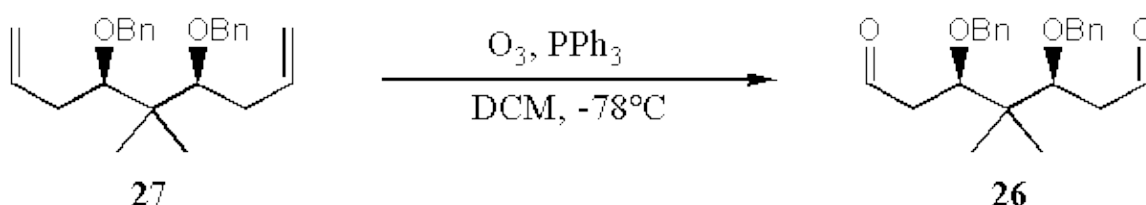
d

= 19.6, 20.0, 35.8 (2C), 44.2, 73.9 (2C), 84.0 (2C), 116.2 (2C), 127.3 (2C), 127.4 (4C), 128.2 (4C), 137.4 (2C), 139.0 (2C).

Elementaranalyse: C₂₅H₃₂O₂ (274.4):

berechnet C 82.37 H 8.85

gefunden C 82.47 H 8.81

2.1.16. (3*R**,5*S**)-3,5-Dibenzyloxy-4,4-dimethylheptan-1,7-dial (26)

Durch eine Lösung von 0.365 g (1.00 mmol) Bisolefin **27** in 10 mL Dichlormethan wurde bei -78°C Ozon bis zur Blaufärbung der Lösung geleitet. Überschüssiges Ozon wurde mit Sauerstoff ausgetrieben und darauf 1.05 g (4.00 mmol) Triphenylphosphan hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 3 h von -78°C auf 0°C erwärmt und darauf mit Kieselgel versetzt. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließende flashsäulenchromatographische Reinigung (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergaben 0.322 g (0.883 mmol, 88 %) des Bisaldehyds **26** als farbloses Öl, das direkt für die Reaktion 2.1.18 verwendet wurde.

R_f

= 0.25 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200MHz, CDCl₃):

d

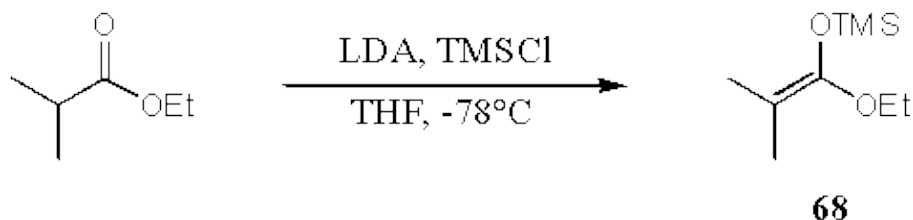
= 0.91 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 2.69 (m, 4H), 3.99 (dd, $J = 6.6, 4.2$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 7.31 (m, 10H), 9.76 (pt, $J = 1.7$ Hz, 2H).

C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 20.1 (2C), 43.1, 45.8 (2C), 73.0 (2C), 78.0 (2C), 127.7 (2C), 127.9 (4C), 128.4 (4C), 138.0 (2C), 201.2 (2C).

2.1.17 1-Ethoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxy-1-propen (68)



Zu einer Lösung von 12.7 mL (89.9 mmol) Diisopropylamin in 90 mL Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 59.9 mL (89.9 mmol) *n*-Butyllithium (1.5 M in Hexan) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 15 min bei 0°C gerührt und dann auf -78°C gekühlt. Bei -78°C wurden 10.0 mL (74.9 mmol) Ethylisobutyrat langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt und darauf mit 10.4 mL (82.2 mmol) Trimethylsilylchlorid versetzt. Es wurde 15 min bei -78°C gerührt und anschließend über einen Zeitraum von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL Pentan versetzt, filtriert und am Rotationsverdampfer konzentriert. Fraktionierende Destillation des Rückstandes (60°C, 30 mbar) ergab 9.87 g (52.4 mmol, 70 %) des Silylketenacetals **68** als farblose Flüssigkeit.

1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

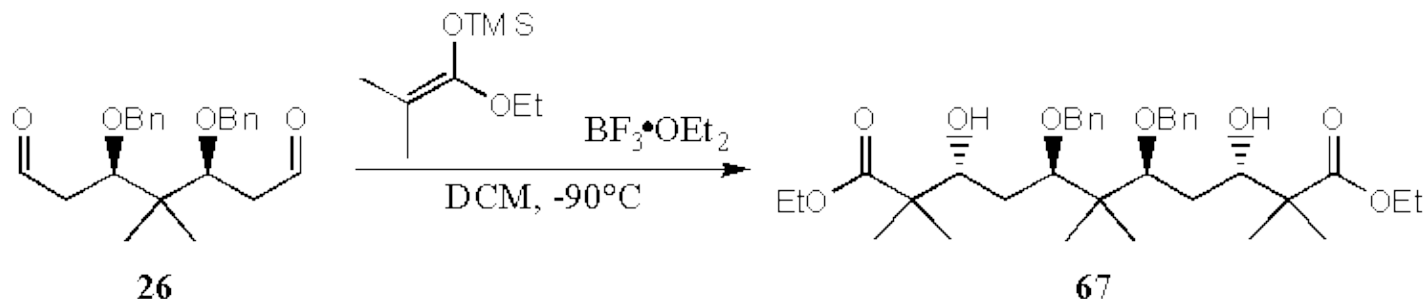
d

= 0.19 (s, 9H), 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H) 1.58 (s, 3H), 3.75 (q, J = 7.1 Hz, 2H).

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.1.18.

Diethyl-(3*R**,5*R**,7*S**,9*S**)-5,7-dibenzyloxy-3,9-dihydroxy-2,2,6,6,10,10-hexa-methyl-undecand (67)



Zu einer Lösung von 0.090 g (0.24 mmol) Bisaldehyd **26** und 0.100 g (0.53 mmol) 1-Ethoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxypropen in 1 mL Dichlormethan wurde bei -90°C 0.062 mL (0.49 mmol) Bortrifluorid-Etherat über 15 min getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei -90°C gerührt

und darauf mit 10 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulen-chromatographische Reinigung (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.112 g (0.19 mmol, 77 %) des Bisesters **67** (*anti, anti* : *anti, syn* ca. 6:1 laut Integration der ¹³C-NMR-Signale der erzeugten Stereozentren) als farbloses Öl.

R_f

= 0.33 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers **67** (*anti, anti*):

1

H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

d

= 0.92 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.13 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (m, 4H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 4H) 4.70 (s, 4H), 7.35 (m, 10H).

13

C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

d

= 14.1(2C), 19.8, 20.3(2C), 21.5, 22.8(2C), 33.3(2C), 44.7, 46.8 (2C), 60.7 (2C), 73.7 (2C), 74.9 (2C), 81.0 (2C), 127.2 (2C), 127.6 (4C), 128.2 (4C), 139.4 (2C), 178.0 (2C).

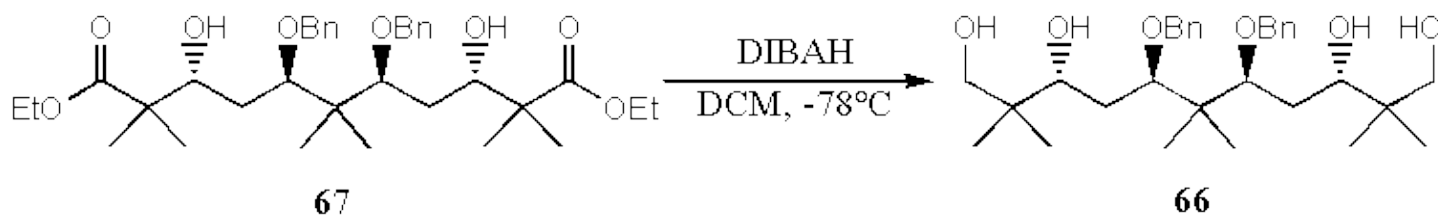
Elementaranalyse: C₃₅H₅₂O₈ (600.78):

berechnet C 69.97 H 8.72

gefunden C 70.15 H 8.92

2.1.19.

(3*R**,5*R**,7*S**,9*S**)-5,7-Dibenzyloxy-2,2,6,6,10,10-hexamethylundecan-1,3,9,11-tetraol
(**66**)



Zu einer Lösung von 0.090 g (0.15 mmol) des Diesters **67** in 1.5 mL Dichlormethan wurden bei -78°C 1.5 mL (1.5 mmol) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1 M in Petrolether 40/60) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei -78°C gerührt, weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 10 mL Salzsäure (1 M) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether

(5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (Essigester) ergab 0.053 g (0.10 mmol, 69 %) des Tetraols **66** als farbloses Öl.

R_f

= 0.43 (Essigester)

1

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$):

d

= 0.83 (s, 6H), 0.85 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.68 (m, 4H), 3.40 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 2H), 4.69 (s, 4H), 7.35 (m, 10H).

Die Hydroxylprotonen (4H) konnten nicht detektiert werden.

13

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$):

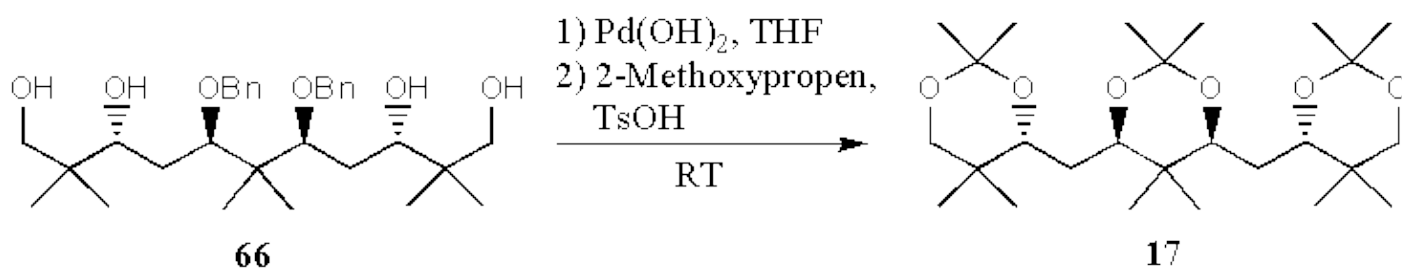
d

= 19.1 (2C), 20.1, 21.8, 22.4 (2C), 33.1 (2C), 38.4 (2C), 44.2, 72.3 (2C), 74.7 (2C), 76.4 (2C), 81.4 (2C), 127.5 (2C), 127.6 (4C), 128.3 (4C), 139.2 (2C).

Es konnte keine korrekte Elementaranalyse erhalten werden.

2.1.20.

(4*R**,6*S**)-2,2,5,5-Tetramethyl-4-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-[(4*S**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxane (17)



Zu einer Lösung von 0.040 g (0.074 mmol) Tetraol **66** in 1 mL Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur eine Spatelspitze Palladiumhydroxid auf Kohle gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter 1 bar Wasserstoffatmosphäre 35 h gerührt, mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergab einen kristallinen Feststoff. Dieser wurde in 0.5 mL Dimethylformamid gelöst und mit 0.048 g (0.67 mmol) 2-Methoxypropen versetzt. Nach Zugabe

einer Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure wurde das Reaktionsgemisch für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 10 mL pH7-Puffer versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.028 g (0.061 mmol, 80 %) des diastereomerenreinen Triacetonides **17** als farbloses Harz.

R_f

= 0.17 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

d

= 0.70 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 1.34 (ddd, J = 13.6, 9.6, 2.4 Hz, 2H), 1.35 (m, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.39 (m, 2H), 3.27 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 2H), 3.68 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 2H).

13

C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

d

= 13.0, 18.2 (2C), 19.0 (2C), 19.5, 20.5, 21.7 (2C), 28.7 (2C), 29.7 (2C), 30.3, 32.6 (2C), 35.1, 72.4 (2C), 72.6 (2C), 73.3 (2C), 98.2, 98.5 (2C).

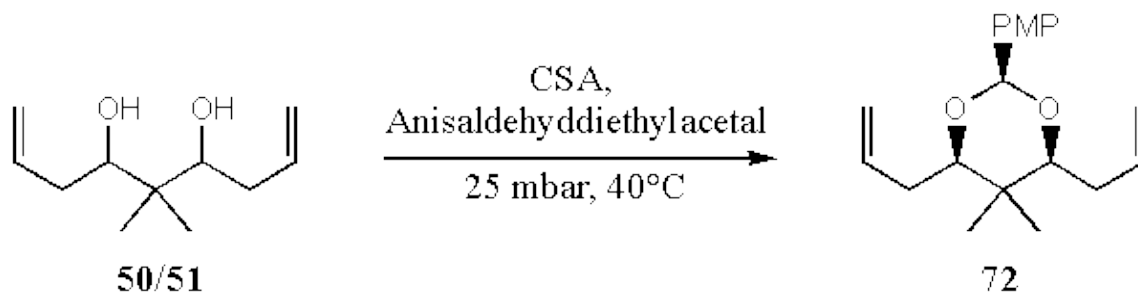
HRMS (FAB):

C₂₆H₄₈O₆

berechnet ([M + H]⁺): L57.3529

gefunden L56.3531

2.1.21. (2*s**,4*R**,6*S**)-4,6-Diallyl-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**72**)



2.97 g (16.1 mmol) des Diastereomerengemisches der Diole **50/51** (*syn* : *anti* ca. 2:1) und 3.23 g (15.4 mmol) Anisaldehyddiethylacetal wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit einer Spatelspitze d,l-Camphersulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h am Rotationsverdampfer bei 25 mbar auf 40°C erhitzt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (2 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 3.29 g (10.9 mmol, 67 %, quantitativ in Bezug auf die eingesetzte Menge an *syn*-Diol) des diastereomerenreinen Acetals **72** als gelbliches Öl.

R_f

= 0.34 (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.83 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 2.27 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 6.7, 5.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 5.06 (m, 4H), 5.50 (s, 1H), 5.96 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.42 (m, 2H).

13

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

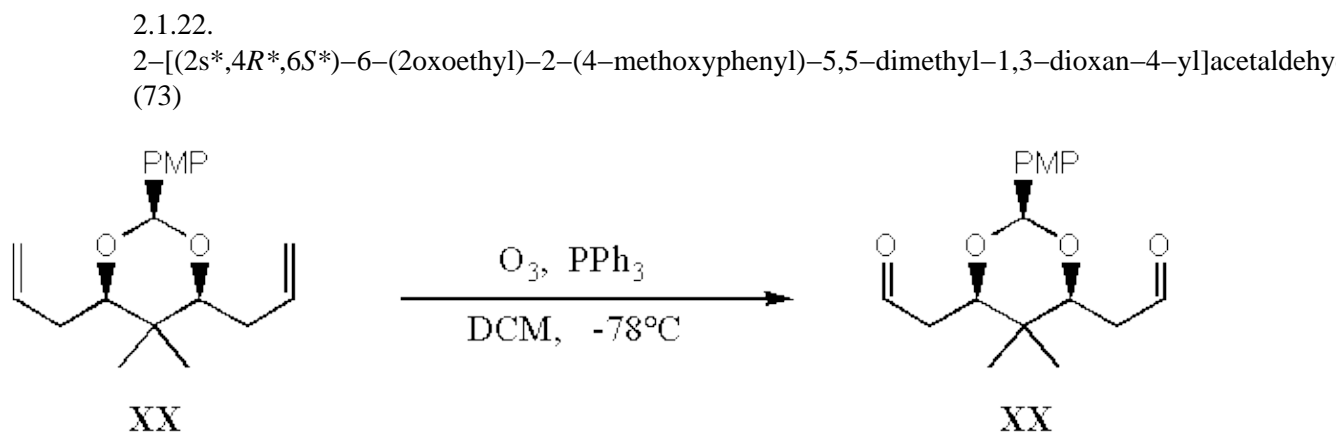
d

= 13.8, 20.7, 33.7 (2C), 35.7, 55.2, 85.7 (2C), 100.8, 113.4 (2C), 116.0 (2C), 127.2 (2C), 131.6, 136.3 (2C), 159.5.

Elementaranalyse: C₄₉H₂₆O₃ (302.41):

berechnet C 75.46 H 8.67

gefunden C 75.48 H 8.44



Durch eine Lösung von 0.850 g (2.81 mmol) **72** in 10 mL Dichlormethan wurde bei -78°C Ozon bis zur Blaufärbung der Lösung geleitet. Überschüssiges Ozon wurde mit Sauerstoff ausgetrieben und darauf 2.21 g

(8.43 mmol) Triphenylphosphan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 3h von -78°C auf 0°C erwärmt und darauf mit Kieselgel versetzt. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließende flashsäulenchromatographische Reinigung (10% *tert*-Butylmethylether in Pentan \rightarrow 70% *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergaben 0.793 g (2.58 mmol, 92 %) des Bisaldehyds **73** als farbloses Öl, das sofort für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

R_f

= 0.21 (70 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.78 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 16.6, 9.5, 1.95 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.17 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 9.79 (ps, 2H).

13

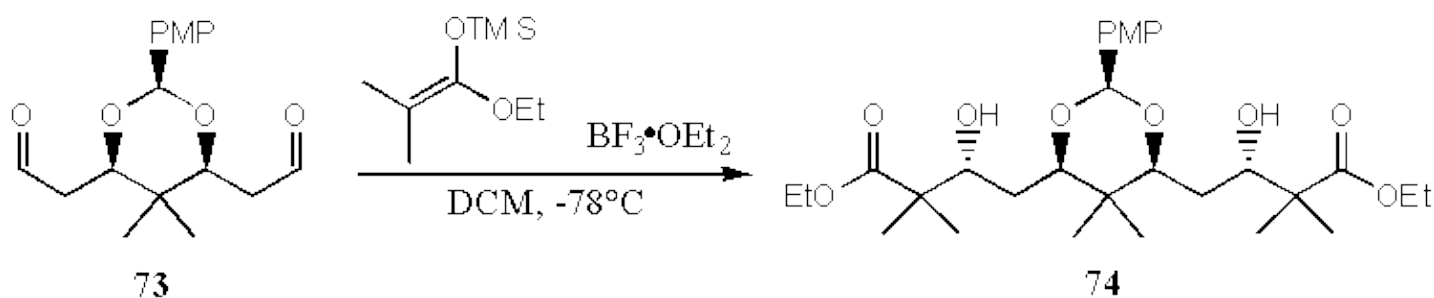
C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 14.0, 20.3, 34.6, 43.2 (2C), 55.1, 80.1 (2C), 101.1, 113.4 (2C), 127.2, 130.2 (2C), 159.9, 200.6 (2C).

2.1.23.

Ethyl-(3*R**)-4-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**)-3-ethoxycarbonyl-2-hydroxy-3-methylbutyl]-2-(4-methyl-2,2-dimethylbutanoat (73)



Zu einer Lösung von 0.793 g (2.59 mmol) Bisaldehyd **73** und 1.07 g (5.70 mmol) 1-Ethoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxypropen in 5 mL Dichlormethan wurde bei -78°C über 15 min 0.656 mL (0.518 mmol) Bortrifluorid-Etherat getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei -78°C gerührt und darauf mit 20 mL pH7-Puffer versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Man erhielt 1.09 g (2.02 mmol, 78 %) des Bisesters als Diastereomeren-mischung (*anti*, *anti* : *anti*, *syn* ca. 5:1 laut Integration der ^{13}C -NMR-Signale der erzeugten Stereozentren). Flashsäulenchromatographische Reinigung (70 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.905 g (1.69 mmol, 65 %) des *anti*, *anti*- Bisesters **74** als farbloses Öl.

R_f

= 0.34 (70 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers **74** (*anti, anti*):

1

H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

d

= 0.78 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.47 (ddd, J = 13.9, 10.1, 1.5 Hz, 2H), 1.58 (ddd, J = 13.9, 10.1, 1.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 5.56 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

Die Hydroxylprotonen (2H) konnten nicht detektiert werden.

13

C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

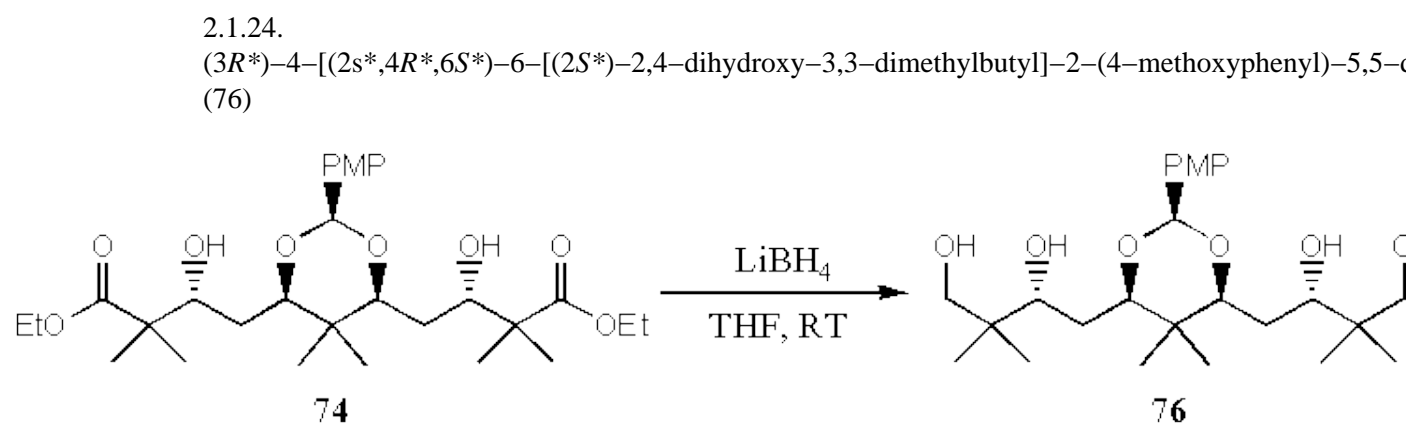
d

= 14.0 (2C), 14.1 (2C), 20.5 (2C), 22.5 (2C), 31.5 (2C), 35.0, 46.7 (2C), 55.2, 60.6 (2C), 72.8 (2C), 81.9 (2C), 100.6, 113.3, 127.2 (2C), 131.9 (2C), 159.5, 177.7 (2C).

Elementaranalyse: C₂₉H₄₆O₉ (600.78):

berechnet C 64.66 H 8.61

gefunden C 64.49 H 8.70



Zu einer Lösung von 0.240 g (0.446 mmol) Diester **74** in 2.2 mL Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur 0.058 g (2.67 mmol) Lithiumborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 10 mL gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (6 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (2 % Methanol in Essigester) ergab 0.182 g (0.400 mmol, 90%) des gewünschten Tetraols **76** als farbloses Öl.

R_f

= 0.43 (2% Methanol in Essigester)

1

H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

d

= 0.83 (s, 6H), 0.84 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.57 (s, 4H), 3.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.39 (m, 2H).

13

C-NMR (50 MHz, CH₃OD):

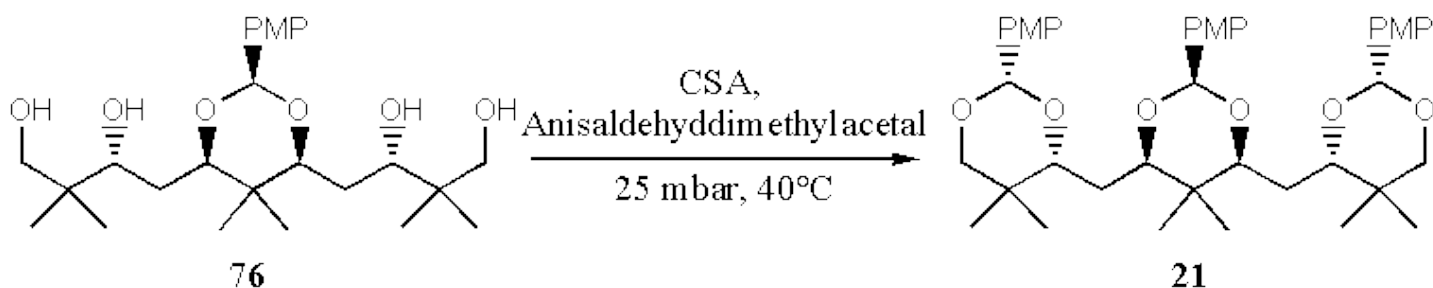
d

= 19.9 (2C), 20.9, 21.8 (2C), 22.3, 32.3 (2C), 36.2, 40.0 (2C), 55.7, 70.8 (2C), 74.9 (2C), 83.7 (2C), 102.6, 114.3 (2C), 128.7 (2C), 133.0, 161.3.

Eine konnte keine korrekte Elementaranalyse erhalten werden.

2.1.25.

(2*S**,4*R**,6*S**)-2-(4-Methoxyphenyl)-4-[(4*R**)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-6-methoxy-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxane-1,3-diol (21)



0.182 g (0.400 mmol) des Tetraols **76** und 0.279 g (1.33 mmol) Anisaldehyddiethylacetal wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit einer Spatelspitze d,l-Camphersulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h am Rotationsverdampfer bei 25 mbar auf 40°C erhitzt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.184 g (0.266 mmol, 67 %) des Acetals **21** als gelbliches Öl.

R_f

= 0.23 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

d

= 0.50 (s, 6H), 0.68 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.36 (s, 3H), 3.33 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.79 (m, 4H), 6.86 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.66 (m, 2H).

13

C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

d

= 13.9, 18.6 (2C), 20.5, 21.5 (2C), 29.5 (2C), 32.6 (2C), 35.2, 55.3 (3C), 78.9 (2C), 81.1 (2C), 81.2 (2C), 100.5, 101.5 (2C), 113.5, 113.6 (2C), 127.2 (2C), 127.3 (4C), 131.5 (4C), 132.0 (2C), 159.7, 159.8 (2C).

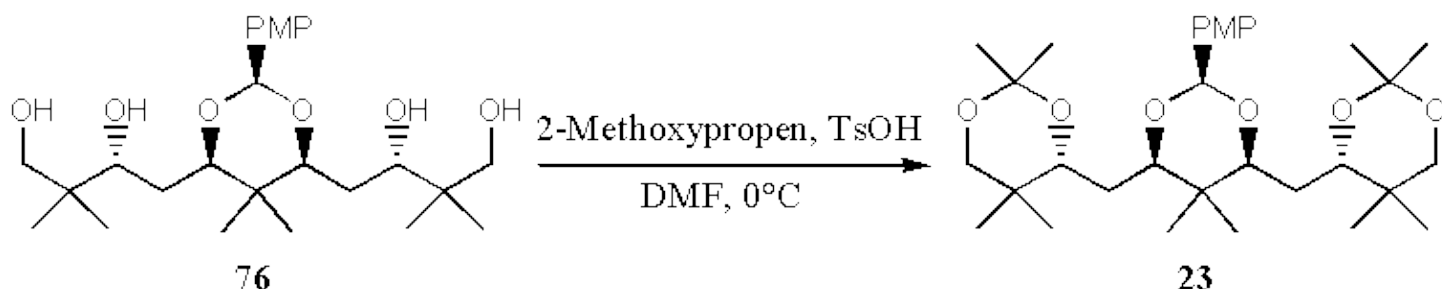
Elementaranalyse: C₄₁H₅₄O₉ (690.38):

berechnet C 71.28 H 7.88

gefunden C 71.43 H 8.11

2.1.26.

(2*S**,4*R**,6*S**)-4-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-[(4*S**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl (23)



Zu einer Lösung von 0.060 g (0.13 mmol) Tetraol **76** in 1 mL Dimethylformamid wurden bei 0°C 0.048 g (0.66 mmol) 2-Methoxypropen und eine Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 10 mL pH7-Puffer versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.039 g (0.073 mmol, 55 %) des Diacetons **23** als farbloses Öl.

R_f

= 0.16 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500MHz, C₆D₆):

d

= 0.51 (s, 6H), 0.73 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.61 (ddd, J = 13.9, 9.7, 2.2 Hz, 2H), 1.63 (ddd, J = 13.9, 9.7, 2.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.46 (d, J = 11.3 Hz,

2H), 3.89 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J = 9.7, 2.2$ Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.68 (m, 2H).

13

C-NMR (50 MHz, C_6D_6):

d

= 14.2, 18.3 (2C), 19.2 (2C), 20.5, 21.6 (2C), 29.6 (2C), 30.1 (2C), 32.7 (2C), 35.3, 54.7, 72.2 (2C), 73.2 (2C), 82.0 (2C), 98.8 (2C), 102.0, 113.9 (2C), 128.5 (2C), 131.8, 160.4.

HRMS (FAB):

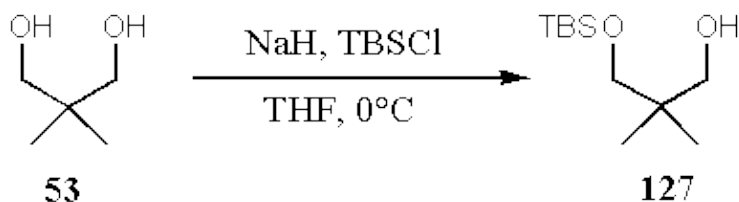
$C_{31}H_{50}O_7$

berechnet: M34.3557

gefunden: M34.3566

2.2. Experimente zur Darstellung der Quinquedioxanylmethane 19 und 24

2.2.1. 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,2-dimethyl-1-propanol (127)



Zu einer Lösung von 10.4 g (100 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol **53** in 150 mL Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 4.00 g (100 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) portionsweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h bei 0°C gerührt und darauf mit 30.2 g (50 % in Hexan, 100 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Es wurde für weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 200 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit Diethylether (3 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Fraktionierende Destillation (68°C, 0.2 mbar) ergab 19.8 g (90.5 mmol, 91 %) des Alkohols **127** als farbloses Öl, das direkt für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

1

H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

d

= -0.03 (s, 6H), 0.82 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 3.34 (s, 2H), 3.36 (s, 2H).

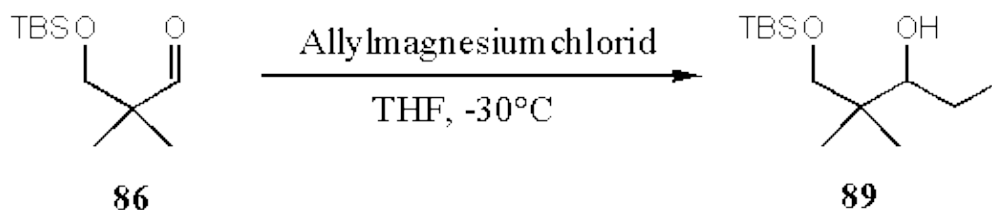
13

C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

d

gefunden C 61.14 H (11.63)

2.2.3. 1-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,2-dimethyl-5-hexen-3-ol (89)



Zu einer Lösung von 5.41 g (25.0 mmol) Aldehyd **86** in 180 mL Tetrahydrofuran wurden bei -30°C 26.3 mL (50.0 mmol) Allylmagnesiumchlorid über einen Zeitraum von 30 min getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 1,5 h von -30°C auf 0°C erwärmt und darauf mit 300 mL gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 6.47 g (25.0 mmol, quantitativ) des Alkohols **89** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt werden konnte.

R_f

= 0.50 (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

d

= 0.07 (s, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.92 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.27 (dd, J=14.1, 6.2 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.54 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.08 (m, 2H), 5.94 (m, 1H).

Das Hydroxylproton (1H) konnte nicht detektiert werden.

13

C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

d

= -5.7 (2C), 18.1, 18.8, 22.2, 25.8 (3C), 36.7, 38.3, 73.3, 78.3, 116.4, 136.9.

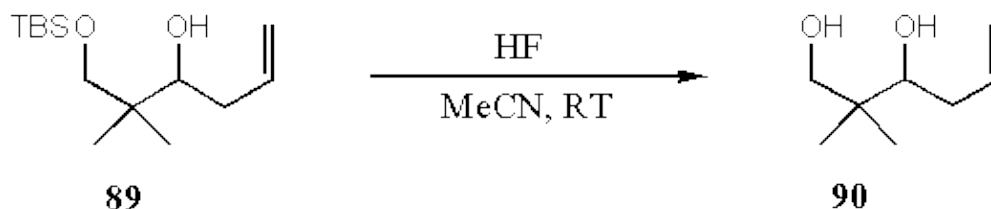
-

Elementaranalyse: C₈H₁₆O₂ (258.5):

berechnet C 65.06 H 11.70

gefunden C 64.80 H 11.56

2.2.4. 2,2-Dimethyl-5-hexen-1,3-diol (90)



1.23 g (4.77 mmol) des *tert*-Butyldimethylsilylethers **89** wurden mit 18 mL 5%iger Flußsäure in Acetonitril 1 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 50 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhielt 0.710 g (4.77 mmol, quantitativ) des Diols **90** als farbloses Öl.

R_f

= 0.23 (40 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

d

= 0.87 (s, 6H), 2.06 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 5.14 (m, 2H), 5.80 (m, 1H),.

Die Hydroxylprotonen (2H) konnten nicht detektiert werden.

13

C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

d

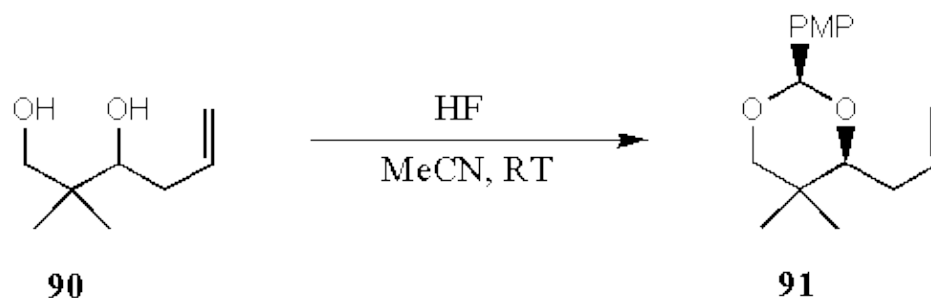
= 18.6, 22.5, 36.6, 38.2, 72.2, 77.8, 117.9, 135.9.

Elementaranalyse: C₈H₁₆O₂ (144.2):

berechnet C 66.63 H 11.18

gefunden C 66.52 H 11.15

2.2.5. (2*R**,4*S**)-4-Allyl-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**91**)



0.560 g (3.88 mmol) des Diols **90** und 0.830 g (3.95 mmol) Anisaldehyddiethylacetal wurden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit einer Spatelspitze d,l-Camphersulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1h am Rotationsverdampfer bei 25 mbar auf 40°C erhitzt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.870 g (3.33 mmol, 85 %) des Acetals **91** als gelbliches Öl.

R_f

= 0.35 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

d

= 0.82 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.13 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.46 (m, 2H).

13

C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

d

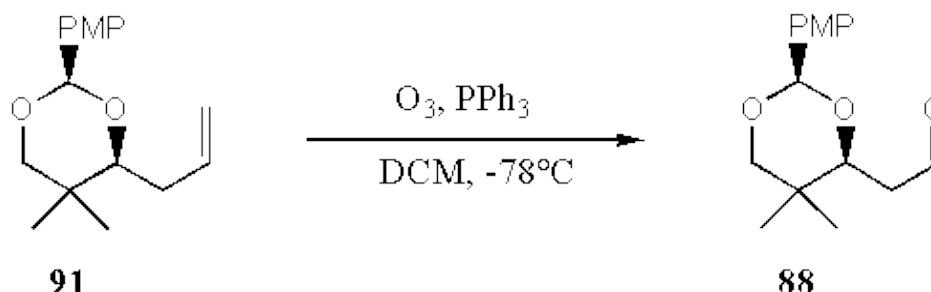
= 18.6, 21.5, 32.7, 34.0, 55.2, 78.8, 85.1, 101.6, 113.5, 116.1, 127.3 (2C), 131.4, 135.9 (2C), 159.8.

Elementaranalyse: C₁₆H₂₂O₃ (262.3):

berechnet C 73.25 H 8.45

gefunden C 73.01 H 8.49

2.2.6. 2-[(2*R**,4*S**)-2-(4-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetaldehyd
(**88**)



Durch eine Lösung von 0.100 g (0.381 mmol) des Olefins **91** in 3 mL Dichlormethan wurde bei -78°C Ozon bis zur Blaufärbung der Lösung geleitet. Überschüssiges Ozon wurde mit Sauerstoff ausgetrieben und darauf 0.200 g (0.763 mmol) Triphenylphosphan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum von 2 h von -78°C auf 0°C erwärmt und darauf mit Kieselgel versetzt. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließende flashsäulenchromatographische Reinigung (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergaben 0.095 g (0.36 mmol, 94 %) des Aldehyds **88** als farbloses Öl, das sofort für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

R_f

= 0.33 (30% *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

d

= 0.78 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.45 (ddd, $J=16.5, 2.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J=16.5, 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (dd, $J=9.9, 2.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 9.79 (pt, $J=1.9$ Hz, 1H).

13

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

d

= 18.6, 21.2, 32.3, 43.4, 55.2, 78.4, 79.9, 101.6, 113.8 (2C), 127.7 (2C), 130.6, 159.9, 201.1.

2.2.7. 3-Methyl-2-trimethylsiloxy-but-2-en (83)



Zu einer Lösung von 37.8 mL (300 mmol) Trimethylsilylchlorid in 100 mL Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur 83.5 mL (600 mmol) Triethylamin und 21.4 mL (200 mmol) 3-Methyl-2-butanon gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 d am Rückfluß gehalten und in 300 mL gesättigte, wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Pentan (3 mal je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und vorsichtig (bis 500 mbar) am Rotationsverdampfer konzentriert. Das Rohprodukt wurde erneut in 200 mL Pentan gelöst, mit 0.5 g (2 mmol) Iod versetzt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1.9 g (30 mmol) Kupferpulver wurde das Lösungsmittel vorsichtig (bis 500 mbar) am Rotationsverdampfer entfernt. Fraktionierende Destillation (80°C, 300 mbar) des Rückstandes ergab 18.8 g (119 mmol, 59 %) des Silylenolethers **83** als farblose Flüssigkeit.

1

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

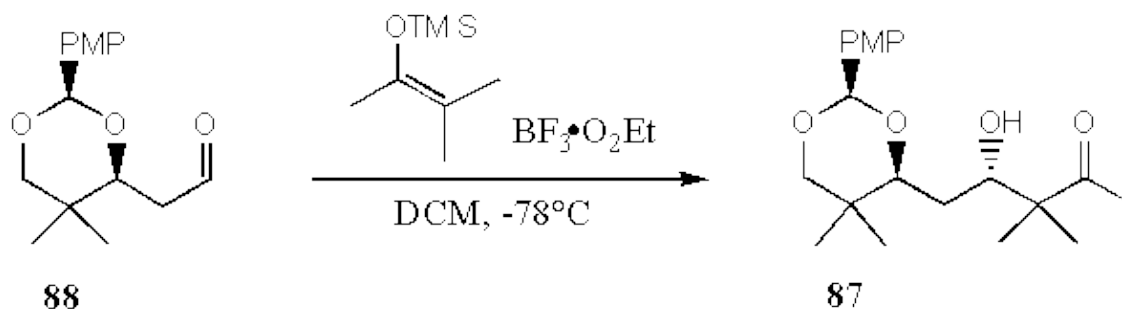
d

= 0.25 (s, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

Die spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.2.8.

(4*S**)-3,3-Dimethyl-4-hydroxy-5-[(2*R**,4*S**)-2-(4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]-2-methyl-2-butanone (87)



Zu einer Lösung von 0.090 g (0.34 mmol) Aldehyd **88** und 0.054 g (0.34 mmol) 3-Methyl-2-trimethylsiloxybut-2-en in 0.7 mL Dichlormethan wurde bei -78°C 0.043 mL (0.340 mmol) Bortrifluorid-Etherat getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -78°C gerührt und darauf mit 10 mL pH7-Puffer versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wäßrige Phase mit Diethylether (4 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (50% *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.100 g (0.285 mmol, 84 %) des Aldols **87** (*anti* : *syn* ca. 12:1 laut Integration der ^{13}C -NMR-Signale der erzeugten Stereozentren) als farbloses Öl.

R_f

= 0.37 (50 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers **87** (*anti*):

1

H-NMR (400 MHz, CDCl_3):

d

= 0.77 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.44 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.74 (br, 1H), 3.59 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

13

C-NMR (50 MHz, CDCl_3):

d

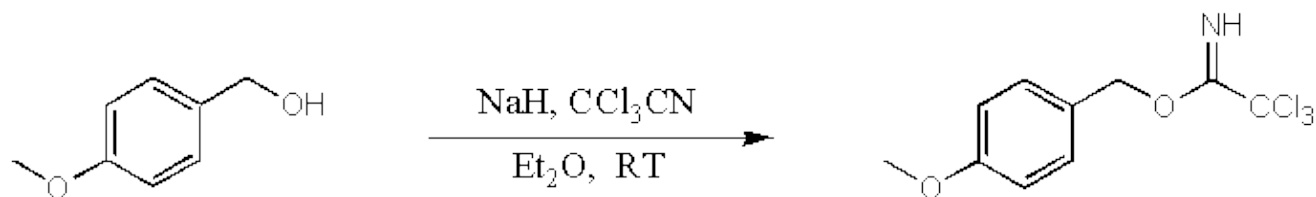
= 18.6, 19.7, 21.3, 21.7, 26.2, 31.5, 32.4, 51.6, 55.2, 72.2, 78.8, 81.2, 101.5, 113.3 (2C), 127.3 (2C), 131.4, 159.7, 215.5.

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ (350.5):

berechnet C 68.54 H 8.63

gefunden C 68.46 H 8.34

2.2.9. (4-Methoxybenzyl)–trichloracetimidat



Zu einer Suspension von 0.080 g (2.00 mmol) Natriumhydrid (60 % in Öl) in 20 mL Diethylether wurden bei Raumtemperatur 2.50 mL (20.0 mmol) 4-Methoxybenzylalkohol gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur und mit 2.01 mL (20.0 mmol) Trichloracetonitril versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20 mL Hexan gelöst. Filtration und erneute Entfernung des Lösungsmittels ergab 5.25 g (18.6 mmol, 93 %) (4-Methoxybenzyl)–trichloracetimidat, das ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt werden konnte.

1

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3):

d

= 3.82 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.36 (br, 1H).

13

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3):

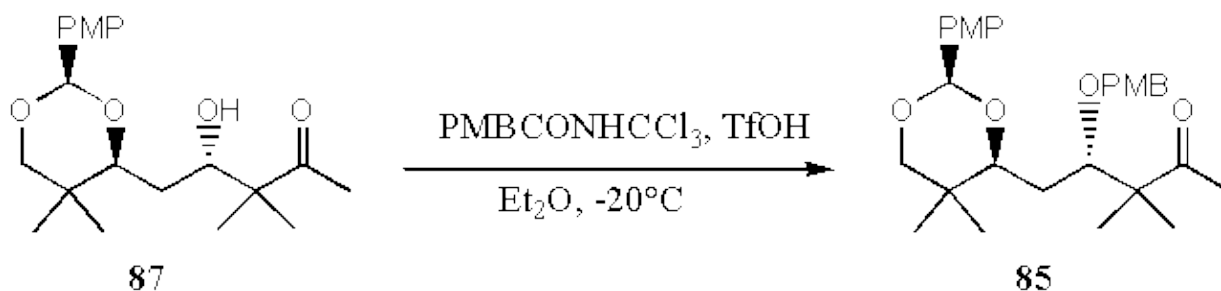
d

= 55.2, 91.4, 113.8 (2C), 127.4, 129.6 (2C), 159.6, 162.5.

Die spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.2.10.

(4*S**)–3,3-Dimethyl–4–(4-methoxybenzyloxy)–5–[(2*R**,4*S**)–2–(4-methoxyphenyl)–5,5-dimethyl–(85)]



Zu einer Lösung von 0.100 g (2.74 mmol) Aldol **87** und 0.116 g (0.412 mmol) (4-Methoxybenzyl)-trichloracetimidat in 1 mL Diethylether wurde bei -20°C ein Tropfen sehr verdünnter Trifuormethansulfonsäure in Diethylether (1 Tropfen Trifuormethansulfonsäure in 5 mL Diethylether) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei -20°C gerührt, über einen Zeitraum von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und darauf mit 10 mL pH7-Puffer versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether (4 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10% \rightarrow 40% *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.093 g (0.20 mmol, 72 %) des 4-Methoxy-benzylethers **85** als gelbes Öl.

R_f

= 0.54 (50% *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500MHz, CDCl₃):

d

= 0.72 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.42 (ddd, $J = 14.3, 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 1.52 (ddd, $J = 14.3, 9.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (dd, $J = 9.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.90 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

13

C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

d

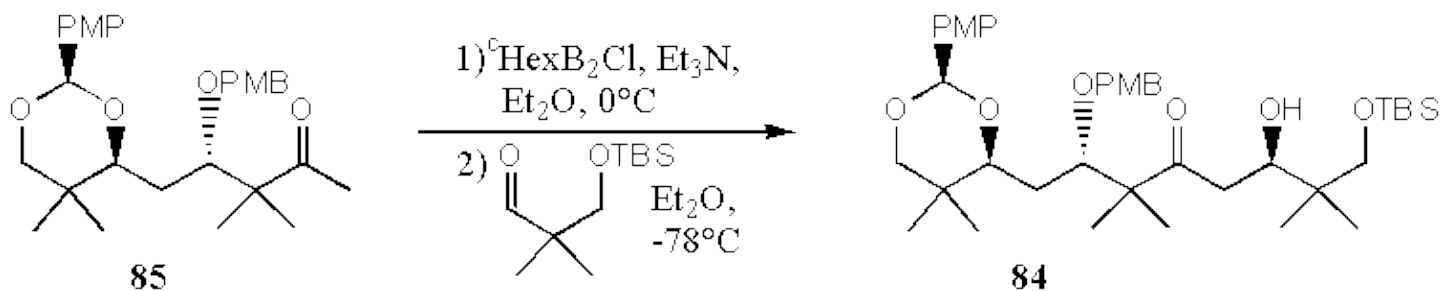
= 18.6, 20.6, 21.5, 27.0, 31.6, 32.6, 44.9, 52.9, 55.3, 55.5, 74.8, 79.0, 80.1, 81.2, 101.4, 113.7 (2C), 113.8 (2C), 127.3 (2C), 129.3 (2C), 130.9, 131.3, 159.2, 159.9, 213.4.

Es konnte keine korrekte Elementaranalyse erhalten werden.

2.2.11.

(2*S**,6*R**)-8-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,6-dihydroxy-1-[(2*R**,4*S**)-2-(4-methoxy-phenyl)-5,5

(84)



Zu einer Lösung von 0.036 mL (0.16 mmol) Dicyclohexylborchlorid in 1 mL Diethylether wurden bei 0°C 0.026 mL (0.19 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 0°C gerührt (kein Niederschlag !) und darauf mit 0.045 g (0.11 mmol) des Ketons **85** in 1 mL Diethylether versetzt, worauf sich

ein weißer Niederschlag bildete. Es wurde weitere 2 h bei 0°C gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden langsam 0.031 g (0.14 mmol) 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,2-dimethyl-1-propanal in 3 ml Diethylether zugegetropft. Nach 16 h bei -78°C wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung aus 2 mL pH 7 Puffer, 2 mL Methanol und 2 mL Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit 2 mL Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser) versetzt und 3 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (4 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (20% *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.051 g (0.75 mmol, 68 %) des Aldols **84** (*anti* : *syn* ca. 10:1 laut Integration der ¹³C-NMR-Signale der erzeugten Stereozentren) als gelbes Öl.

R_f

= 0.21 (20% *tert*-Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers **84** (*anti*):

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.03 (s, 6H), 0.71 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.36 (m, 2H), 2.47 (dd, J = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.6, 10.0 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.46 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 10.5, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.48 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 6.88 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

Das Hydroxylproton (1H) konnte nicht detektiert werden.

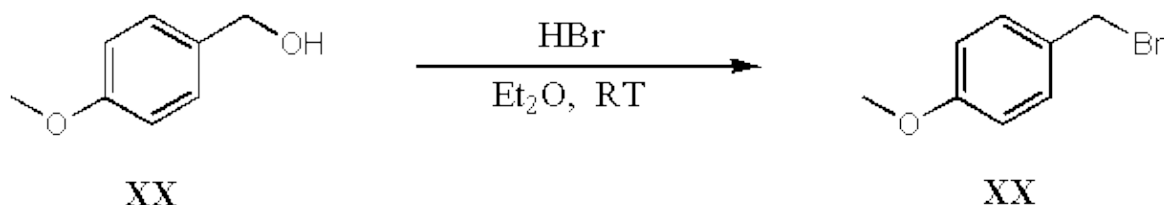
13

C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= -5.6 (2C), 14.0, 18.6, 19.2, 20.4, 21.4, 21.8, 22.1, 25.7, 25.9 (3C), 31.6, 32.5, 38.3, 40.9, 53.2, 55.3 (2C), 73.1, 75.0, 79.0, 80.0, 81.3, 101.5, 113.6 (2C), 113.8 (2C), 127.3 (2C), 129.2 (2C), 131.1, 131.4, 159.2, 159.9, 215.8.

Elementaranalyse / HRMS steht noch aus.



Zu einer Lösung von 6.91 g (50.0 mmol) 4-Methoxybenzylalkohol in 25 mL Diethylether wurden bei 0°C 20 mL (100 mmol) Bromwasserstoffsäure (48% in Wasser) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 45 min bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 50 mL gesättigter, wäßriger Natriumbromid-Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wurde verworfen und die organische Phase über Kaliumcarbonat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergab 8.93 g (44.4 mmol, 89%) 4-Methoxybenzylbromid, das ohne weitere Reinigung für die folgenden Reaktionen eingesetzt werden konnte.

R_f

= 0.78 (50 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

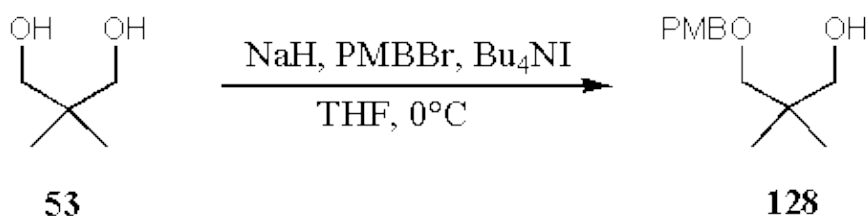
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 3.82 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.37 (m, 2H).

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.2.13. 3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanol (**128**)



Zu einer Lösung von 13.6 g (130 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-propandiol **53** in 100 mL Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 5.00 g (130 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) portionsweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt und darauf mit 26.1 g (130 mmol) 4-Methoxybenzylbromid versetzt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid wurde weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 100 mL gesättigter, wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Umkondensation ergab 20.4 g (91.0 mmol, 70 %) des Alkohols **128** als farbloses Öl, das direkt für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

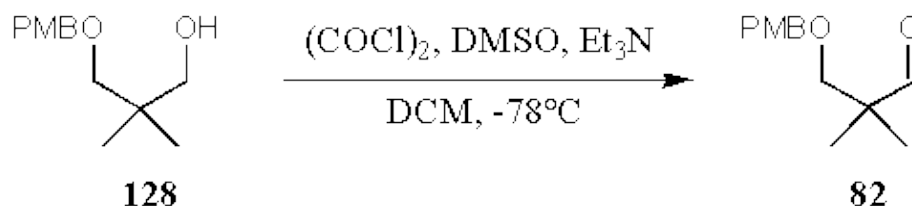
1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.71 (s, 6H), 2.83 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.66 (m, 2H), 7.05 (m, 2H).

2.2.14. 3-(4-Methoxybenzyloxy)-2,2-dimethyl-1-propanal (**82**)



Zu einer Lösung von 10.5 mL (83.0 mmol) Oxalylchlorid in 150 mL Dichlormethan wurden bei -78°C 13.6 mL (162 mmol) Dimethylsulfoxid getropft. Es wurde 15 min bei -78°C gerührt und darauf 12.3 g (54.0 mmol) des Alkohols **128** in 20 mL Dichlormethan hinzugegeben. Nach weiteren 45 min bei -78°C wurden 38.1 mL (367 mmol) Triethylamin zugetropft, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -78°C gerührt, danach über einen Zeitraum von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend in 100 mL gesättigte, wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether (3 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 100 mL Salzsäure (1 M) und 100 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Darauf wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Umkondensation ergab 9.72 g (43.7 mmol, 81 %) des Aldehyds **82** als farblose Flüssigkeit, die direkt für die folgenden Reaktionen eingesetzt wurde.

R_f

= 0.33 (10% *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃):

d

= 1.04 (s, 6H), 3.40 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.87 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 9.36 (s, 1H).

13

¹³C-NMR (60MHz, CDCl₃):

d

= 21.6 (2C), 49.6, 57.8, 75.6, 77.3, 116.3 (2C), 129.0 (2C), 131.9, 161.8, 207.9.

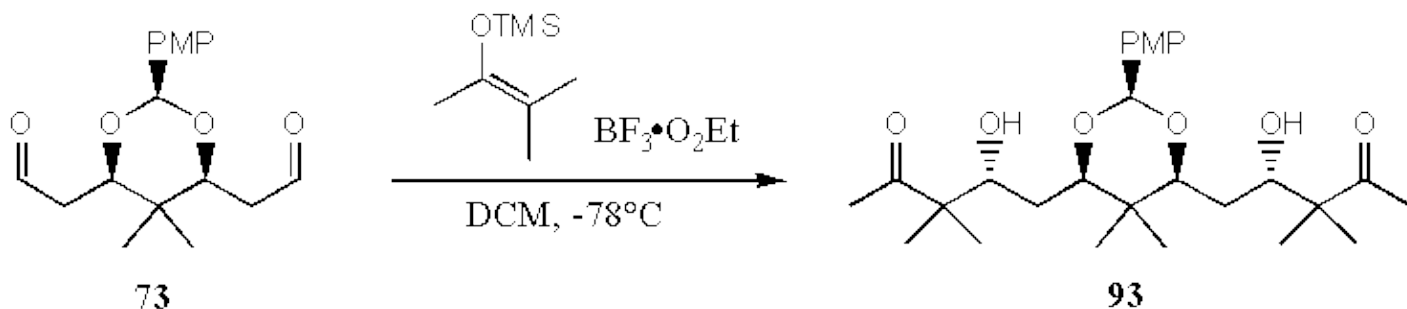
Elementaranalyse: C₁₃H₁₈O₃ (222.3):

berechnet C 70.24 H 8.16

gefunden C 70.19 H 8.33

2.2.15.

(4*R**)-4-Hydroxy-5-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-4-oxopentyl]-2-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-5-oxo-1,3-dioxane-3-carbaldehyde (93)



Zu einer Lösung von 2.13 g (6.96 mmol) Bisaldehyd **73** und 3.13 g (15.32 mmol) 3-Methyl-2-trimethylsiloxy-but-2-en in 14 mL Dichlormethan wurden bei -78°C über 15 min 1.76 mL (13.9 mmol) Bortrifluorid-Etherat getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei -78°C gerührt und darauf mit 50 mL pH7-Puffer versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (5 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Man erhielt 2.32 g des Bisketons als Diastereomerenmischung (*anti*, *anti* : *anti*, *syn* ca. 6:1 laut Integration der ^{13}C -NMR-Signale der erzeugten Stereozentren). Flashsäulenchromato-graphische Reinigung (40 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 2.12 g (4.42 mmol, 63%) des *anti*, *anti*-Bisketons **93** und 0.300 g (0.62 mmol, 10 %) des *anti*, *syn*- Diastereomers als farblose Öle.

R_f

= 0.14 (70% *tert*-Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers **93** (*anti*, *anti*):

1

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

d

= 0.79 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.13 (s, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.49 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.38 (m, 2H).

13

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

d

= 14.0, 19.8 (2C), 20.5, 21.7 (2C), 26.2 (2C), 31.4 (2C), 35.1, 51.8 (2C), 55.2, 72.6 (2C), 81.9 (2C), 100.7, 113.3 (2C), 127.2 (2C), 131.7, 159.6, 215.5 (2C).

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_7$ (478.6):

berechnet C 67.76 H 8.84

gefunden C 67.74 H 8.85

(4*R**)-4-(4-Methoxybenzyloxy)-5-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**)-2-(4-methoxy-benzyloxy)-3,3-dime
(81)



81

= 0.30 (40 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

H-NMR (200 MHz, (CD₃)₂CO):

= 0.76 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.43 (ddd, J = 14.3, 10.2, 1.9 Hz, 2H), 1.62 (ddd, J = 14.3, 9.7, 1.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 3.59 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (dd, J = 9.7, 1.9 Hz, 2H), 4.57 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 6.89 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.48 (m, 2H).

C-NMR (50 MHz, (CD₃)₂CO):

= 13.9, 15.6 (2C), 20.8 (2C), 21.7, 26.9 (2C), 32.3 (2C), 36.0, 55.4 (2C), 55.5, 66.1 (2C), 75.4 (2C), 81.0 (2C), 82.9 (2C), 101.5, 114.1 (2C), 114.5 (4C), 128.2 (2C), 130.2 (4C), 132.0 (2C), 132.7, 160.2 (2C), 160.7, 212.4 (2C).

HRMS (FAB):

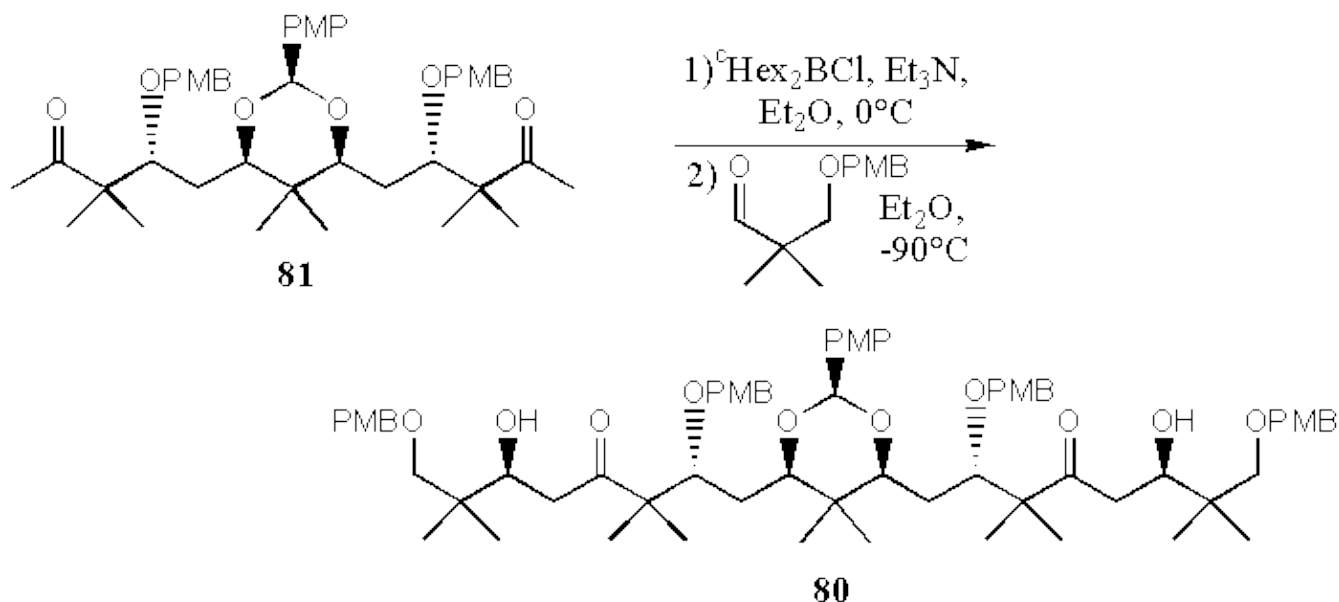
C₄₃H₅₈O₉

berechnet:O18.4081

gefunden:O18.4089

2.2.17.

(2*R**,6*S**)–6–Hydroxy–1–[(2*s**,4*R**,6*S**)–6–[(2*S**,6*R**)–2,8–di(4–methoxybenzyloxy)–6–hydroxy–(80)



Zu einer Lösung von 0.657 mL (3.03 mmol) Dicyclohexylborchlorid in 10 mL Diethylether wurden bei 0°C 0.563 mL (4.04 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 0°C gerührt (kein Niederschlag !) und darauf mit 0.723 g (1.01 mmol) Diketon **81** in 1 mL Diethylether versetzt, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Es wurde weitere 3 h bei 0°C gerührt und anschließend auf –90°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden langsam eine Lösung von 0.778 g (3.03 mmol) 3–(4–Methoxybenzyl)–2,2–dimethyl–1–propanal in 3 mL Diethylether zugetropft. Nach 5 d bei –90°C wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung aus 10 mL pH7–Puffer, 20 mL Methanol und 10 mL Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit 10 mL Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser) versetzt und 3 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (4 mal je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (50 % *tert*–Butylmethylether in Pentan) ergab 0.848 g (0.728 mmol, 72 %) des Aldols **80** (1,5–*anti*, *anti* : 1,5–*anti*, *syn* ca. 5:1 laut Integration der ¹³C–NMR–Signale der erzeugten Stereozentren) als gelbes Öl.

R_f

= 0.15 (40 % *tert*–Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers **80** (1,5–*anti*, *anti*):

1

H–NMR (500 MHz, CDCl₃):

d

= 0.74 (s, 3H), 1.00 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 3.39 (s, 6H), 3.40 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.37 (m, 4H), 4.71 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 6.92 (m, 4H), 6.88 (m, 4H), 6.98 (m, 2H), 7.42 (m, 8H), 7.77 (m, 2H).

13

C-NMR (50 MHz, CDCl_3):

d

= 13.7, 15.2, 19.8 (2C), 20.5 (2C), 21.2 (2C), 22.0 (2C), 31.3 (2C), 35.3, 38.0 (2C), 40.6 (2C), 53.1 (2C), 55.1 (2C), 55.2 (2C), 55.3, 72.9 (2C), 73.0 (2C), 74.9 (2C), 77.9 (2C), 80.2 (2C), 82.0 (2C), 100.6, 113.5 (2C), 113.6 (4C), 113.7 (4C), 127.2 (2C), 129.0 (4C), 129.2 (4C), 130.1 (2C), 130.4 (2C), 131.6, 159.0 (2C), 159.2 (2C), 159.7, 215.9 (2C).

HRMS (FAB):

$\text{C}_{69}\text{H}_{94}\text{O}_{15}$

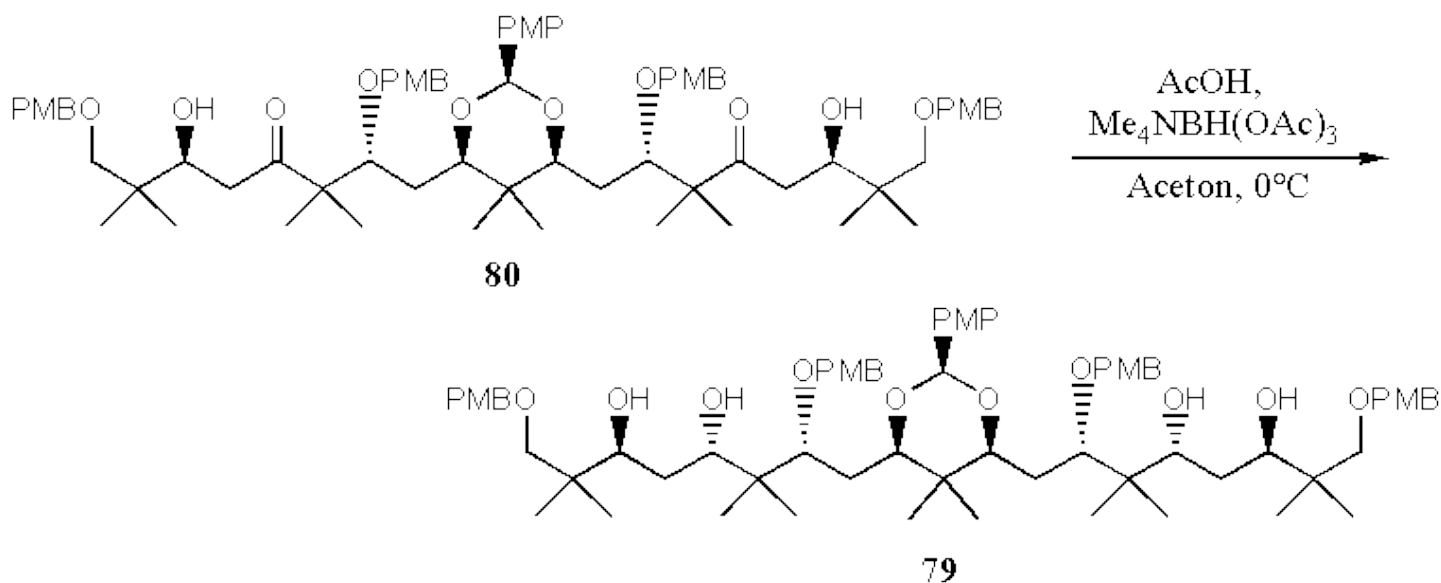
berechnet ($[\text{M} + \text{Na}]^+$): 1185.6490

gefunden: 1185.6482

2.2.18.

(3*S**,5*S**,7*R**)-8-[(2*s**,4*R**,6*S**)-6-[(2*S**,4*R**,6*R**)-4,6-Dihydroxy-2,8-di-(4-methoxybenzyloxy)]

(79)



Zu einer Suspension von 5.09 g (19.3 mmol) Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid in 4.5 mL Aceton wurden 2.23 mL (39.0 mmol) Essigsäure gegeben und 30 min gerührt, worauf sich eine klare Lösung bildete. Es wurde auf 0°C gekühlt und 0.450 g (0.390 mmol) des Aldols **80** in 2.5 mL Aceton zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 0°C und danach 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 6

mL einer gesättigten, wäßrigen Natrium/Kalium–Tartrat–Lösung zugegeben, wobei eine kräftige Gasentwicklung erfolgte. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min gerührt wurde und darauf in 50 mL einer gesättigten, wäßrigen Natriumhydrogencarbonat–Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (5 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach der Zugabe von 5 mL Cyclohexan am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (70 % *tert*–Butylmethylether in Pentan) ergab 0.436 g (0.374 mmol, 96 %) des Tetraols **79** (ca. 5:1 entsprechend der Diastereomerenreinheit des Eduktes) als gelbliches Harz.

R_f

= 0.40 (70 % *tert*–Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers **79** (*anti*, *syn*, *anti*):

1

H–NMR (500MHz, CDCl₃):

d

= 0.77 (s, 3H), 0.80 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 0.89 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 1.41 (m, 4H), 1.71 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.74 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 8H), 5.27 (s, 1H), 6.84 (m, 10H), 7.29 (m, 10H).

Die Hydroxylprotonen (4H) konnten nicht detektiert werden.

13

C–NMR (100 MHz, CDCl₃):

d

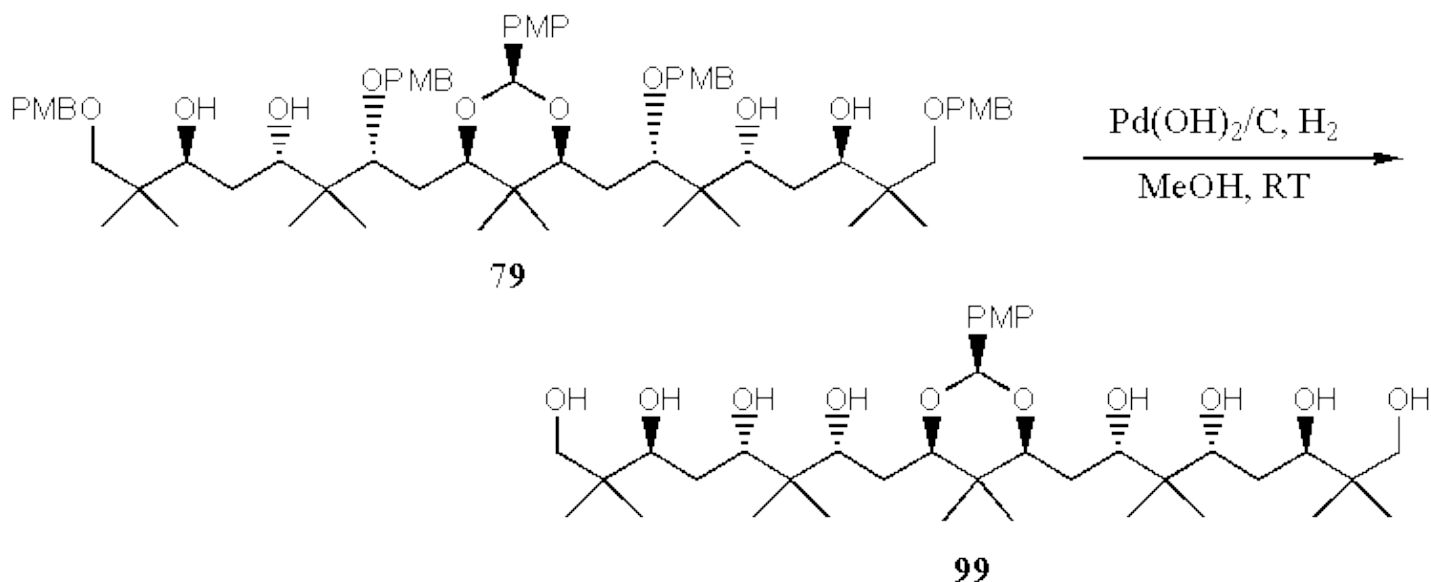
= 13.8, 18.2 (2C), 19.6 (2C), 20.1 (2C), 20.6, 22.8 (2C), 30.9 (2C), 33.2 (2C), 38.0 (2C), 41.0, 42.5 (2C), 55.1 (5C), 72.7 (2C), 73.1 (2C), 74.3 (2C), 75.0 (2C), 79.5 (2C), 82.2 (2C), 83.4 (2C), 100.7, 113.5 (2C), 113.6 (4C), 113.7 (4C), 127.1 (2C), 129.1 (4C), 129.2 (4C), 129.7, 129.8 (2C), 131.0 (2C), 159.0 (2C), 159.1 (2C), 159.8.

Elementaranalyse: C₆₉H₉₈O₁₅ (1167.5):

berechnet C 70.98 H 8.46

gefunden C 70.70 H 8.57

2.2.19. (3*S**,5*S**,7*R**)–8–{
(2*S**,4*R**,6*S**)–2–(4–Methoxyphenyl)–5,5–dimethyl–6–[(2*S**,4*R**,6*R**)–2,4,6,8–tetrahydroxy–3,3,7,
–2,2,6,6–tetramethyloctan–1,3,5,7–tetraol (99)



Zu einer Lösung von 0.26 g (0.26 mmol) des Tetra-4-methoxybenzylethers **79** in 3 mL Methanol wurde bei Raumtemperatur eine Spatelspitze Palladiumhydroxid auf Kohle gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter 1 bar Wasserstoffatmosphäre 16 h gerührt, mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergab eine flashsäulenchromatographische Reinigung (10% Methanol und 1% konz. Ammoniak in Dichlormethan) 0.073 mg (0.11 mmol, 48%) des diastereomerenreinen Octaols **99** als gelbes Harz.

R_f

= 0.29 (15% Methanol und 1% konz. Ammoniak in Dichlormethan)

1

H-NMR (500MHz, CD₃OD):

d

= 0.83 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 6H), 0.98 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 3.40 (d, J=10.8 Hz, 2H), 3.47 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (m, 6H), 5.62 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.45 (m, 2H).

Die Hydroxylprotonen (8H) konnten nicht detektiert werden.

13

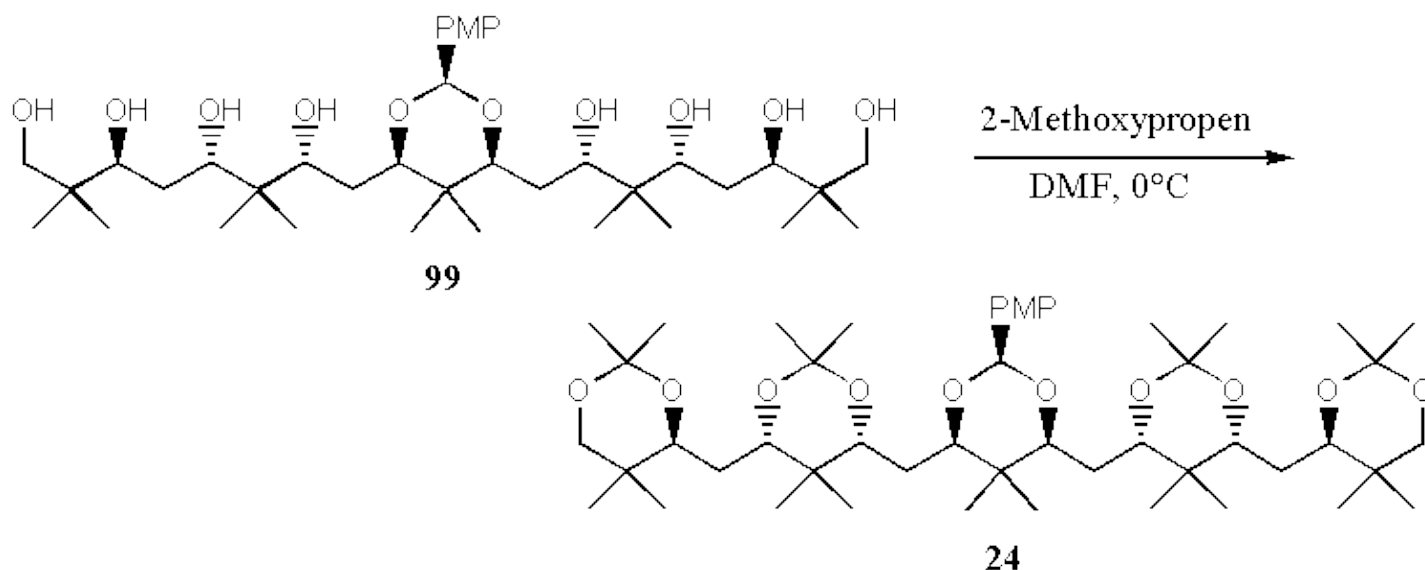
C-NMR (125MHz, CD₃OD):

d

= 13.9, 17.7 (2C), 18.9 (2C), 19.3 (2C), 20.2, 21.0 (2C), 31.5 (2C), 33.5 (2C), 35.7, 39.4 (2C), 41.9 (2C), 55.0, 70.3 (2C), 73.1 (2C), 73.8 (2C), 74.0 (2C), 83.2 (2C), 101.7, 113.7 (2C), 127.7 (2C), 131.7, 159.9.

Elementaranalyse / HRMS steht noch aus.

2.2.20. (2*s**,4*S**,6*R**)-5,5-Dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-[(4*S**,6*R**)-2,2,5,5-tetra-methyl-6-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-1,3-dioxan-4-ylmethyl-1,3-dioxan (24)



Zu einer Lösung von 0.073 g (0.11 mmol) Octaol **99** in 1 mL Dimethylformamid wurden bei 0°C 0.093 g (1.3 mmol) 2-Methoxypropen und eine Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 10 mL pH7-Puffer versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (15% *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.081 g (0.096 mmol, 90 %) des Tetraacetonids **24** als farbloses Öl.

R_f

= 0.29 (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

d

= 0.71 (s, 12H), 0.77 (s, 3H), 0.83 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.99 (s, 6H), 1.34 (m, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.45 (ddd, J = 13.8, 9.9, 1.1 Hz, 2H), 1.54 (ddd, J = 13.8, 9.9, 1.1 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 9.9, 1.1 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 9.9, 1.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.43 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.41 (m, 2H).

13

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃):

d

= 13.0 (4C), 14.0, 18.1 (2C), 18.9 (2C), 19.6, 20.5 (2C), 21.7 (2C), 28.6 (2C), 29.0 (2C), 29.7 (2C), 30.3 (2C), 32.6 (2C), 35.1, 35.2 (2C), 55.3, 72.3 (2C), 72.6 (2C), 73.2 (2C), 74.0 (2C), 81.9 (2C), 98.2 (2C), 98.5 (2C), 100.8, 113.4 (2C), 127.2 (2C), 132.3, 159.6.

HRMS (FAB):

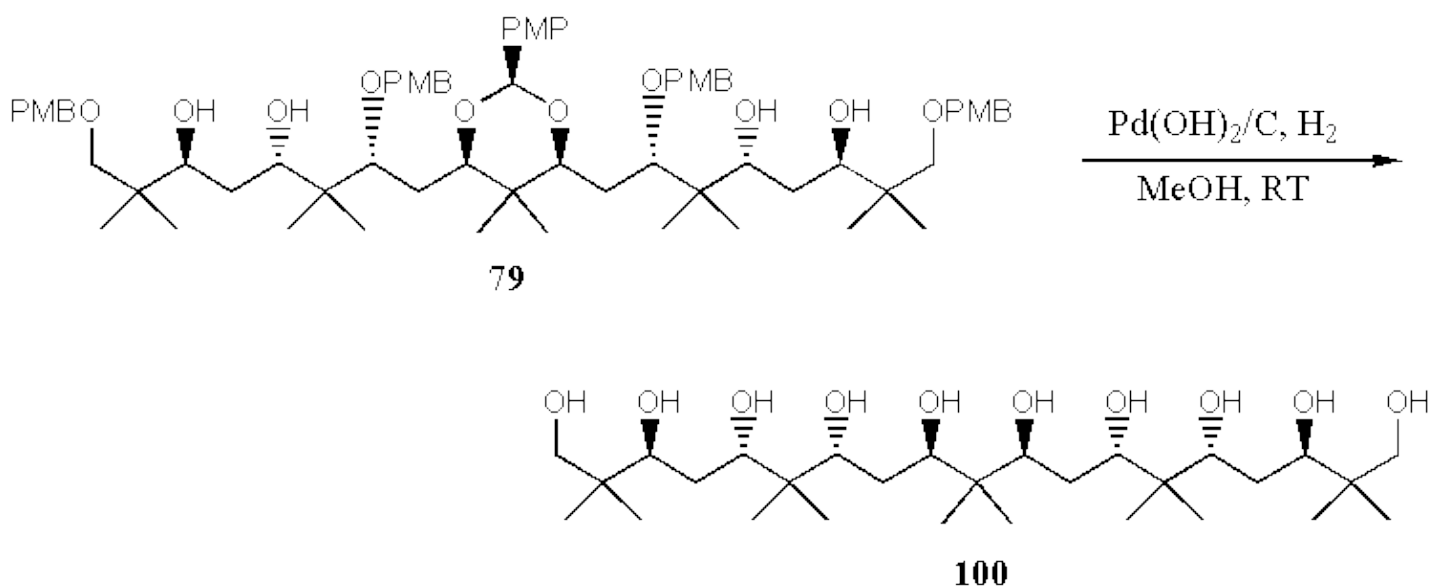
C₄₉H₈₂O₁₁

berechnet: 846.5857

gefunden: 846.5826

2.2.21.

(3*R**,5*R**,7*S**,9*S**,11*R**,13*R**,15*S**,17*S**)–2,2,6,6,10,10,14,14,18,18–Decamethylnonadecan–1,3,5,7,9,11,13,15,17,19–ol (100)



Zu einer Lösung von 0.070 g (0.060 mmol) Tetra-4-methoxybenzylethers **79** in 3 mL Methanol wurde bei Raumtemperatur eine Spatelspitze Palladiumhydroxid auf Kohle gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter 1 bar Wasserstoffatmosphäre 4 d gerührt, mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergab 0.031 mg (0.055 mmol, 90 %) des Decaols **100** als gelbes Harz, das ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

1

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD):

d

= 0.77 (s, 6H), 0.87 (s, 6H), 0.88 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.93 (s, 6H), 1.52 (m, 6H), 3.38 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 2H), 3.80 (m, 6H).

Die Hydroxylprotonen (10H) konnten nicht detektiert werden.

13

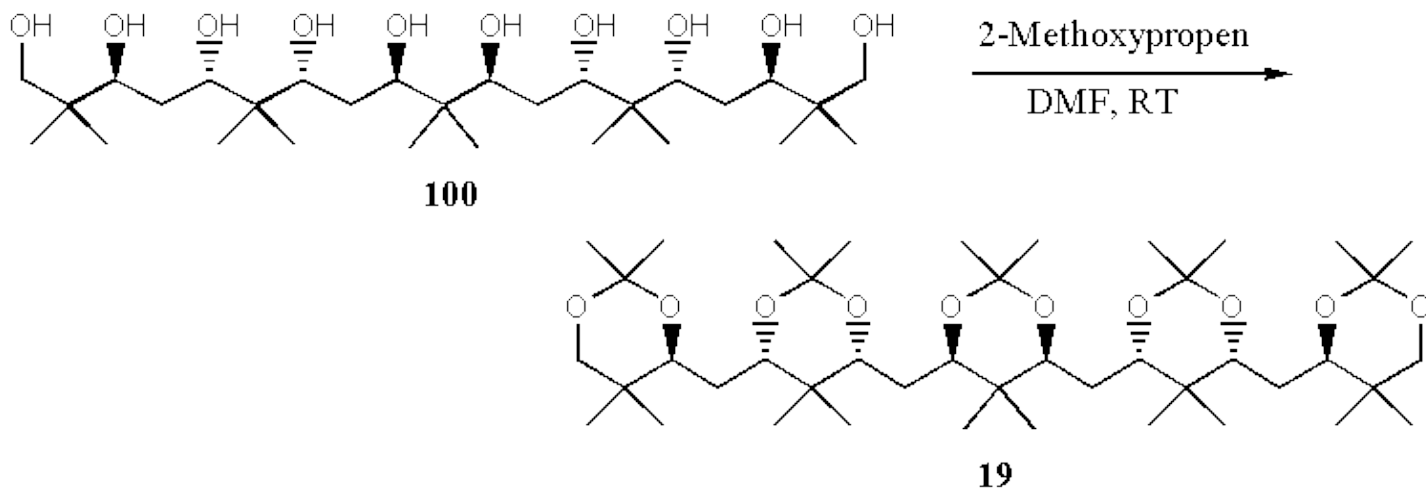
¹³C-NMR (125MHz, CD₃OD):

d

= 18.8 (2C), 19.4 (2C), 19.5 (2C), 20.1 (2C), 21.8 (2C), 34.0 (2C), 34.1 (2C), 40.1 (2C), 41.4, 42.7 (2C), 71.0 (2C), 74.4 (2C), 74.5 (2C), 74.6 (2C), 74.7 (2C).

Elementaranalyse / HRMS steht noch aus.

2.2.22. (4*S**,6*R**)-2,2,5,5-Tetramethyl-4-{
(4*S**,6*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-6-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-1,3-dioxan-
-1,3-dioxan-4-ylmethyl-1,3-dioxan (19)



Zu einer Lösung von 0.020 g (0.11 mmol) Decaol **100** in 0.5 mL Dimethylformamid wurden bei 0°C 0.080 g (1.1 mmol) 2-Methoxypropen und eine Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 10 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether (5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (5 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.021 g (0.027 mmol, 52 %) des diastereomerenreinen Pentaacetonids **19** als farbloses Öl.

R_f

= 0.54 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃):

d

= 0.65 (s, 6H), 0.75 (s, 6H), 0.77 (s, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.81 (s, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.49 (m, 4H), 1.51 (m, 4H), 2.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.51 (m, 8H).

13

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃):

d

= 18.4 (2C), 18.5 (2C), 18.8, 20.1 (2C), 20.3 (2C), 21.1, 24.5 (2C), 24.6 (2C), 24.7, 24.8 (2C), 26.0 (2C), 28.1 (2C), 28.3 (2C), 28.4, 37.6 (2C), 40.0 (2C), 40.8, 66.6 (2C), 69.8 (2C), 70.1 (2C), 70.2 (2C), 70.4 (2C), 99.5 (2C), 99.8 (2C), 99.9.

HRMS (FAB):

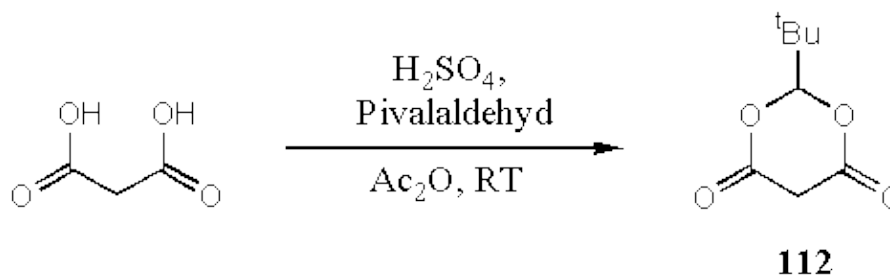
C₄₄H₈₀O₁₀

berechnet: O68.5752

gefunden: O68.5414

2.3. Experimente zur Darstellung der Quaterdioxanylmethane 18 und 22

2.3.1. 2-(*tert*-Butyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (112)



Zu einer Suspension von 10.41 g (100 mmol) Malonsäure in 12.3 mL (130 mmol) Acetanhydrid wurden bei 0°C 0.30 mL konzentrierte Schwefelsäure gegeben, worauf sich eine klare Lösung bildete. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf für 18 h im Ölpumpenvakuum bei 50°C konzentriert. Der Rückstand wurde bei 0°C mit 12.1 mL (110 mmol) Pivalaldehyd versetzt und für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer konzentriert, worauf ein klebriger Feststoff zurückblieb. Umkristallisation aus *tert*-Butylmethylether ergab 5.41 g (31.4 mmol, 31 %) des Diesters **112** als farblosen, kristallinen Feststoff.

1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 1.09 (s, 9H), 3.67 (m, 2H), 5.45 (s, 1H).

13

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

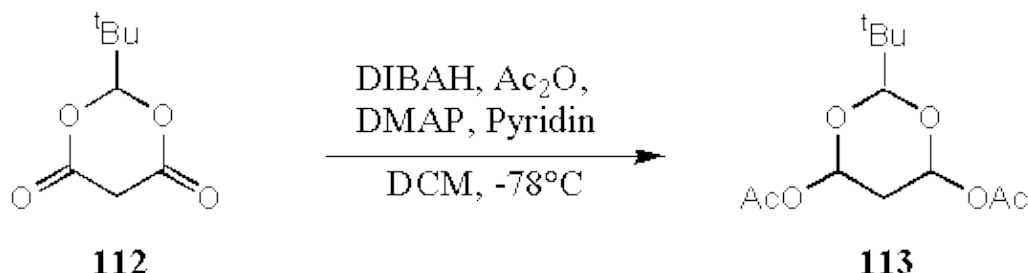
= 23.8 (3C), 35.0, 104.3, 164.4 (2C).

Elementaranalyse: C₂₉H₄₆O₉ (172.2):

berechnet C 55.81 H 7.02

gefunden C 55.55 H 7.17

2.3.2. 2-(*tert*-Butyl)-6-methylcarbonyloxy-1,3-dioxan-4-yl-acetat (**113**)



Zu einer Lösung von 0.470 g (2.73 mmol) des Malonsäureesters **112** in 10 mL Dichlormethan wurden bei -78°C 6.00 mL (6.00 mmol) einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (1 M in Pentan) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei -78°C gerührt, bevor 1.32 mL (16.4 mmol) Pyridin, 0.733 g (6.00 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin in 5.6 mL Dichlormethan und 2.06 mL (21.8 mmol) Acetanhydrid langsam hinzugegeben wurden. Es wurde weitere 20 Stunden bei -78°C gerührt und anschließend langsam auf -20°C aufgetaut. Das Reaktionsgemisch wurde in 25 mL gesättigte, wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und 30 min bei -20°C gerührt. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und fügte 15 ml gesättigte, wäßrige Natrium/Kalium-Tartrat-Lösung hinzu. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (5 mal je 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 25 mL eiskalter, gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, sowie mit 50 mL gesättigter, wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromato-graphische Reinigung (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.541 g (2.10 mmol, 77 %) des Bisacetats **113** (*anti, anti* : *anti, syn* ca. 5:1 laut Integration der ^{13}C -NMR-Signale der betreffenden Stereozentren) als gelbes Öl.

R_f

= 0.55 (50% *tert*-Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers von **113** (*syn*):

1

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

d

= 0.95 (s, 9H), 2.01 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 4.30 (s, 1H), 5.90 (dd, $J=10.0, 2.8$ Hz, 2H).

13

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3):

d

= 20.9 (2C), 24.3 (3C), 34.6, 34.4, 91.4 (2C), 101.8, 169.0 (2C).

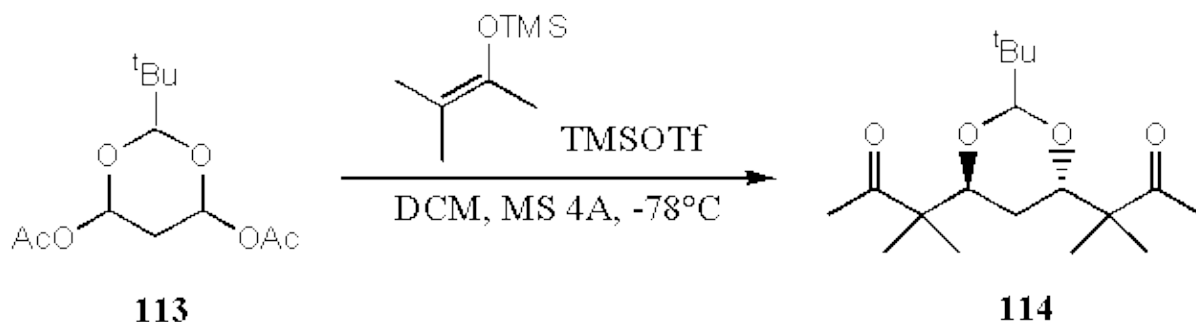
Elementaranalyse: C₄₂H₂₀O₆ (260.3):

berechnet C 55.37 H 7.74

gefunden C 55.39 H 7.97

2.3.3.

3-[(4*S**,6*S**)-2-(*tert*-Butyl)-6-(1,1-dimethyl-2-oxopropyl)-1,3-dioxan-4-yl]-3-methyl-2-butanon (114)



Zu einer Lösung von 0.819 g (3.17 mmol) des Diastereomerengemisches des Bisacetates **113** und 2.00 g (12.7 mmol) 3-Methyl-2-trimethylsiloxybut-2-en in 6.3 mL Dichlormethan über 1.20 g Molsieb (4Å) wurden bei -78°C 0.230 mL (1.27 mmol) Trimethylsilyltriflat getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei -78°C und weitere 48 h bei -20°C gerührt und darauf mit 12 mL Triethylamin versetzt. Man verdünnte mit 30 mL Dichlormethan, filtrierte vom Molsieb ab und versetzte anschließend mit 40 mL 10%iger, wäßriger Natriumhydrogen-carbonat-Lösung. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (4 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. 0.689 g (1.88 mmol, 60 %) des Bisesters als Diastereomerenmischung (*anti* : *syn* ca. 5:1 laut Integration der ¹³C-NMR-Signale der erzeugten Stereozentren). Flashsäulenchromatographische Reinigung (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.574 g (1.57 mmol, 50 %) des *anti*-Diketons **114** als gelbes Öl.

R_f

= 0.21 (20% *tert*-Butylmethylether in PE)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers von **114** (*anti*):

1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.84 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.66 (m, 2H) 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.32 (s, 1H).

13

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 18.9, 19.6, 20.4, 20.9, 24.5 (3C), 26.6, 26.9, 27.3, 36.7, 51.4, 52.2, 73.6, 77.9, 105.0, 212.9, 213.4.

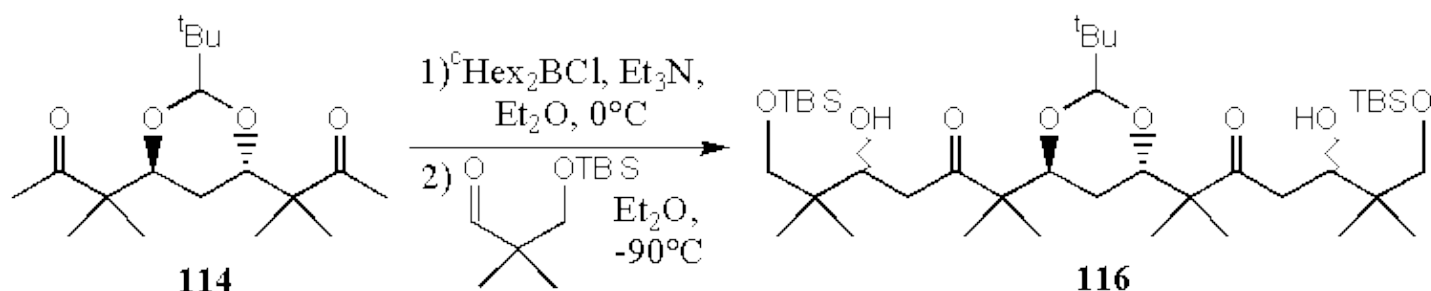
Elementaranalyse: C₄₈H₃₂O₄ (312.4):

berechnet C 69.19 H 10.32

gefunden C 69.02 H (10.64)

2.3.4.

(5*RS**)-7-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-[(4*S**,6*S**)-6-[(4*RS**)-6-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-4-hydroxy-2,2-dimethyl-1-propanal]-2,2-dimethyl-1-propanal]-2,2-dimethyl-1-propanal (116)



Zu einer Lösung 0.780 mL (3.60 mmol) Dicyclohexylborchlorid in 3.6 mL Diethylether wurden bei 0°C 0.670 mL (4.80 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 0°C gerührt (kein Niederschlag !) und darauf mit 0.440 g (1.20 mmol) Diketon **114** in 1 mL Diethylether versetzt worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Es wurde weitere 2 h bei 0°C gerührt und anschließend auf -90°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden langsam 1.04 g (4.80 mmol) 3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2,2-dimethyl-1-propanal in 1 mL Diethylether zugetropft. Nach 17 h bei -90°C wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung aus 10 mL pH7-Puffer, 10 mL Methanol und 5 mL Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit 10 mL Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser) versetzt und 3 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (5 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.942 g (1.18 mmol, 98 %) des Aldols **116** (ca. 1.2:1.0 Diastereomerengemisch Integration der ¹³C-NMR-Signale der erzeugten Stereozentren) als farbloses Öl.

R_f

= 0.42 (20 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.01 (m, 12H), 0.85 (m, 39H), 1.16 (m, 12H), 1.67 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 4.28 (m, 1H).

Die Hydroxylprotonen (2H) konnten nicht detektiert werden.

13

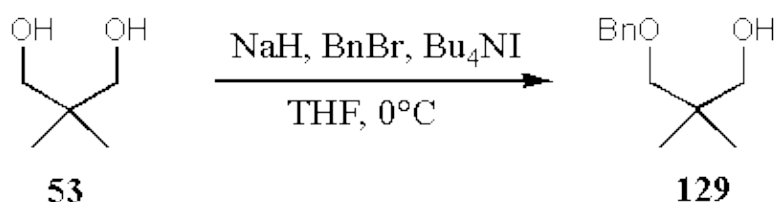
C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (ausgewählte Signale):

d

= 15.2, 18.2, 19.1, 19.5, 19.9, 20.3, 20.4, 21.2, 21.5, 22.0, 25.4, 25.7, 25.8, 35.5, 36.3, 38.3, 38.5, 40.5, 40.8, 41.2, 51.1, 52.1, 65.8, 70.7, 70.9, 71.2, 72.7, 73.0, 73.7, 104.5, 104.6, 214.6, 215.8, 216.4.

Es konnte keine korrekte Elementaranalyse erhalten werden.

2.3.5. 3-Benzyloxy-2,2-dimethyl-1-propanol (**129**)



Zu einer Lösung von 5.03 g (48.0 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol **53** in 100 mL Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 1.44 g (48.0 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) portionsweise gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 0°C gerührt und darauf mit 5.70 mL (48.0 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid wurde weitere 48 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 50 mL gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Umkondensation ergab 7.01 g (36.0 mmol, 75 %) des Alkohols **129** als farbloses Öl, das direkt für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

R_f

= 0.36 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.95 (s, 6H), 2.89 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.33 (m, 5H).

13

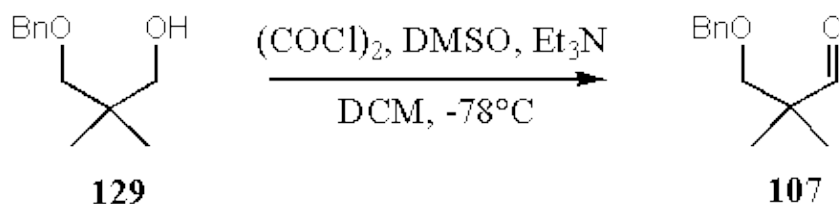
C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 22.3 (2C), 36.7, 73.9, 79.5, 127.8, 128.0 (2C), 128.8 (2C), 138.6.

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.3.6. 3-Benzyloxy-2,2-dimethyl-1-propanal (107)



Zu einer Lösung von 4.57 mL (53.2 mmol) Oxalylchlorid in 70 mL Dichlormethan wurden bei -78°C 7.50 mL (106.0 mmol) Dimethylsulfoxid tropfenweise hinzugegeben. Es wurde 20 min bei -78°C gerührt und darauf 6.88 g (35.4 mmol) des Alkohols **129** in 3 mL Dichlormethan hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei -78°C wurden 33.6 mL (241 mmol) Triethylamin hinzugegeben worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -78°C gerührt, danach über einen Zeitraum von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend in 70 mL gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 mal je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 100 mL Salzsäure (1 M) und 100 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Darauf wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Fraktionierende Destillation (130°C , 15 mbar) ergab 6.23 g (32.4 mmol, 91 %) des Aldehyds **107** als farblose Flüssigkeit.

R_f

= 0.45 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.90 (s, 6H), 3.25 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.11 (m, 5H), 9.36 (s, 1H).

13

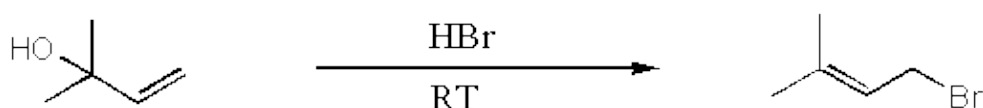
C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 19.4 (2C), 47.5, 73.7, 75.4, 127.8, 128.0 (2C), 128.8 (2C), 138.5, 205.7.

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.3.7. Prenylbromid



In einem 500 ml Scheidetrichter wurden 227 ml 48%ige, wäßrige Bromwasserstoffsäure mit 49.0 g (568 mmol) 2-Methyl-3-buten-2-ol versetzt und 10 min lang geschüttelt, worauf sich eine hellbraune Färbung des Gemisches einstellte. Man ließ 15 min stehen und trennte die Phasen. Die organische Phase wurde mit 100 ml gesättigter, wäßriger Natriumhydrogen-carbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhielt 63.6 g (426 mmol, 75 %) einer braun gefärbten Flüssigkeit, die direkt für die folgenden Reaktionen eingesetzt werden konnte.

1

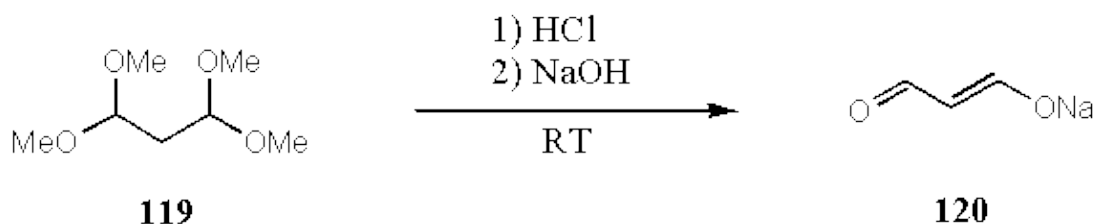
^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3):

d

= 1.70 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.49 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H).

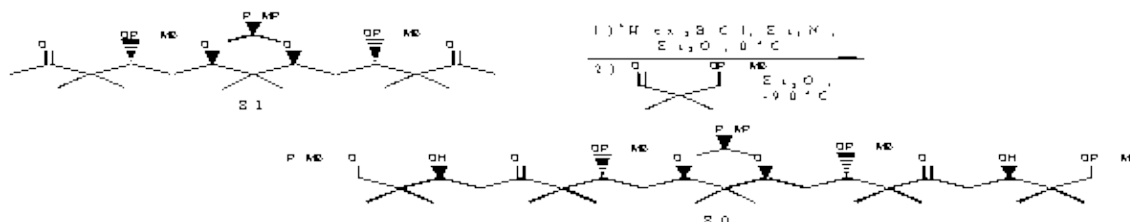
Die spektroskopischen Daten (^1H -NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.3.8. Malonaldehyd-Natriumenolat (**120**)



Zu 59.1 g (360 mmol) Malonaldehydtetramethylacetal **119** wurden bei Raumtemperatur 360 mL (360 mmol) Salzsäure (1 M) gegeben worauf das Reaktionsgemisch eine gelbe Farbe annahm. Es wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf bei 0°C mit 144 mL (720 mmol) Natronlauge (5 M) versetzt. Das nun tiefrot gefärbte Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Vakuumtrocknung ergab 33.9 g (360 mmol, quantitativ), eines roten Feststoffs, der ohne weitere Reinigung sofort für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

2.3.9. (4*S**,6*S**)-3,3,7,7-Tetramethyl-1,8-nonadien-4,6-diol (**116**)



Zu einer Suspension von 33.85 g (360.0 mmol) frisch hergestelltem Malonaldehydnatrium-enolat **120** in 600 ml Dimethylformamid wurden bei 0°C 41.05 g (360 mmol) Trifluoressigsäure getropft. Es wurden darauf 127.42 g (855 mmol) Prenylbromid, 180.8 g (1206 mmol) Natriumiodid und 253.4 g (1123 mmol) Zinn(II)-chlorid-Dihydrat so langsam zugegeben, daß die Temperatur des Gemisches nicht über 30°C stieg. Die orange Suspension wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend zu 1400 mL einer 15 %igen, wäßrigen Ammoniumfluorid-Lösung gegossen und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über

Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Der zurückbleibende gelbe Feststoff wurde in 150 ml *tert*-Butylmethylether gelöst, und nach Zugabe einer Spatelspitze Zinkpulver 30 min gerührt, worauf sich eine grün gefärbte Suspension bildete. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand umkondensiert. Der erhaltene weiße Feststoff wurde anschließend aus *tert*-Butylmethylether umkristallisiert. Man erhielt 15.35 g (72.29 mmol, 20 %) des *anti*-Diols **116** als weißen, kristallinen Feststoff (Smp. 125 °C).

R_f

= 0.17 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.98 (s, 6H), 0.99 (s, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 5.81 (m, 2H).

13

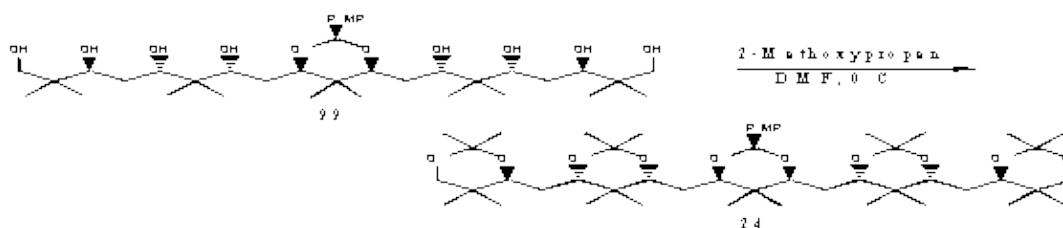
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 22.2 (2C), 23.2 (2C), 32.6 (2C), 41.5, 74.5 (2C), 113.4 (2C), 145.3 (2C).

Die spektroskopischen Daten (¹H-NMR und ¹³C-NMR) stimmen mit denen der Literatur überein.

2.3.10. (4*S**,6*S**)-4,6-Dibenzoyloxy-3,3,7,7-tetramethyl-1,8-nonadien (121)



Zu einer Lösung von 3.20 g (15.0 mmol) Diol **116** in 45 ml Dimethylformamid wurde bei 0°C 1.26 g (31.5 mmol) Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt worauf 3.80 mL (31.5 mmol) Benzylbromid zugegeben und erneut 1.5 h bei 0°C gerührt wurde. Nach der Zugabe von einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid ließ man über einen Zeitraum von 15 h auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wurde darauf in eine Mischung aus 50 mL Wasser und 50 mL gesättigter, wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 mal je 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (2 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 4.20 g (10.7 mmol, 71 %) des Benzylethers **121** als gelbliches Öl.

R_f

= 0.35 (2 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.91 (s, 2x 6H), 1.50 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 4.44 (m, 4H), 4.87 (m, 4H), 5.66 (m, 2H), 7.19 (m, 10H).

13

C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 25.9 (2C), 26.6 (2C), 37.1 (2C), 45.3, 77.6 (2C), 87.6 (2C), 114.6 (2C), 129.8 (2C), 129.9 (4C), 131.1 (4C), 142.1 (2C), 148.9 (2C).

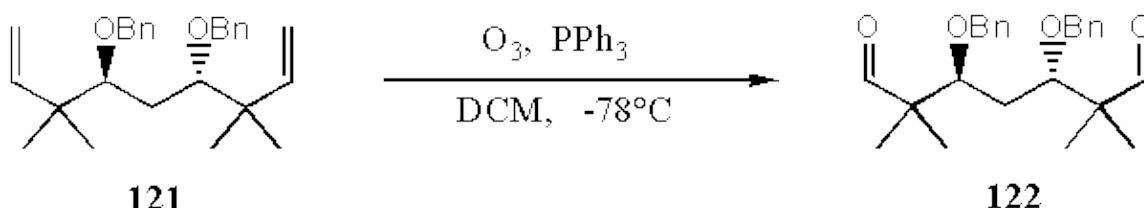
Elementaranalyse: C₂₇H₃₆O₂ (392.6):

berechnet C 82.61 H 9.24

gefunden C 82.52 H 9.18

2.3.11. (3*S**,5*S**)-3,5-Dibenzyloxy-2,2,6,6-tetramethylheptandial

(**122**)



Durch eine Lösung von 1.15 g (2.90 mmol) Bisolefin **121** in 10 mL Dichlormethan wurde bei -78°C Ozon bis zur Blaufärbung der Lösung hindurchgeleitet. Überschüssiges Ozon wurde mit Sauerstoff ausgetrieben und darauf 4.60 g (11.7 mmol) Triphenylphosphan hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über 3h von -78°C auf 0°C erwärmt und darauf mit 5 g Kieselgel versetzt. Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und anschließende flashsäulenchromatographische Reinigung (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergaben 1.07 g (2.27 mmol, 85 %) des Bisaldehyds **122** als farbloses Öl, das sofort für die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

R_f

= 0.12 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (200 MHz, CDCl₃):

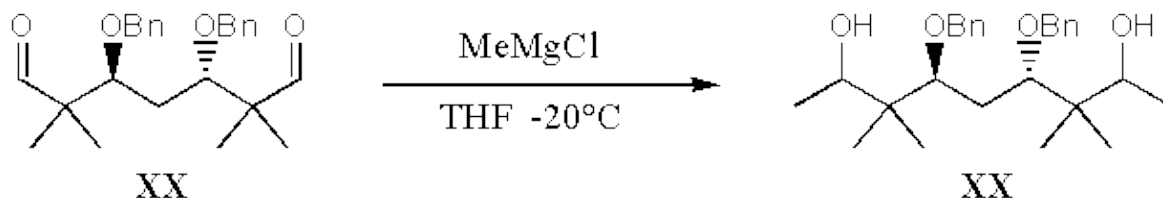
d

= 1.04 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 3.99 (dd, $J = 6.5, 4.2$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 7.38 (m, 10H), 9.55 (s, 2H).

C-NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 20.1 (4C), 43.1, 45.8 (2C), 73.0 (2C), 78.0 (2C), 127.7 (2C), 127.9 (4C), 128.4 (4C), 138.1 (2C), 201.2 (2C).

2.3.12. (2*RS**,4*S**,6*S**,8*RS**)-4,6-Dibenzyloxy-3,3,7,7-tetramethylnonan-2,8-diol (123)

Zu einer Lösung von 3.5 g (8.9 mmol) Bisaldehyd **122** in 18 mL Tetrahydrofuran wurden bei -20°C 9.0 mL (24 mmol) Methylmagnesiumchlorid (2.68 M in Tetrahydrofuran) innerhalb einer halben Stunde getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 Min bei -20°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 50 mL gesättigte, wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (5 mal je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer konzentriert. Man erhielt 3.8 g (8.9 mmol, quantitativ) des Alkohols **123** (Diastereomeregemisch ca. 1.2:1.0 laut Integration der ¹³C-NMR-Signale der erzeugten Stereozentren) als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung für die folgende Reaktion eingesetzt werden konnte.

R_f

= 0.23 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

lH-NMR (200 MHz, CDCl₃):

d

= 0.81 (m, 6H) 0.98 (m, 3H), 1.10 (m, 6H), 1.25 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 3.74 (m, 2H) 3.90 (m, 2H), 4.60 (m, 4H), 7.32 (m, 10H).

Die Hydroxylprotonen (2H) konnten nicht detektiert werden.

C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (ausgewählte Signale):

d

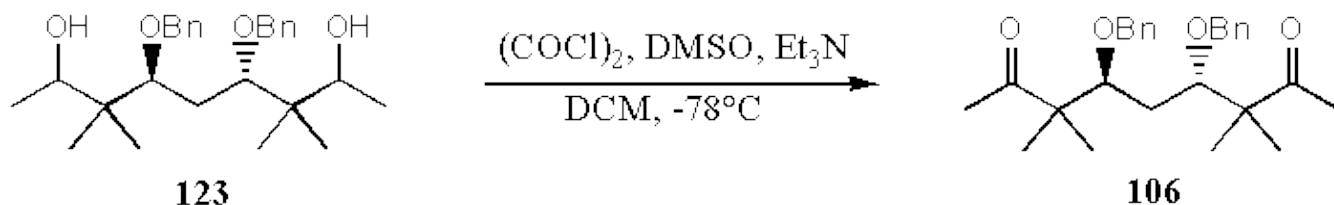
= 15.2, 16.8, 17.3, 17.9, 18.0, 19.3, 20.0, 20.2, 23.0, 33.3, 33.5, 41.8, 41.9, 42.9, 43.0, 65.8, 71.1, 72.7, 74.4, 74.6, 75.6, 75.7, 84.6, 87.9, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.9, 128.4 (2x), 128.5, 137.8, 138.0, 138.4, 138.6.

Elementaranalyse: C₂₇H₄₀O₄ (428.6):

berechnet C 75.66 H 9.41

gefunden C 75.62 H 9.19

2.3.13. (4*S**,6*S**)-4,6-Dibenzyloxy-3,3,7,7-tetramethylnonan-2,8-dion (106)



Zu einer Lösung von 2.26 mL (25.8 mmol) Oxalylchlorid in 10 mL Dichlormethan wurden bei -78°C 3.70.0 mL (51.8 mmol) Dimethylsulfoxid in 6 mL Dichlormethan getropft. Es wurde 45 min bei -78°C gerührt und darauf 3.70 g (8.60 mmol) des Alkohols **123**, gelöst in 21 mL Dichlormethan, zugegeben. Nach weiteren 70 min bei -78°C wurden 8.30 ml (60.2 mmol) Triethylamin zugetropft, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -78°C gerührt, danach über einen Zeitraum von 90 min auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend in 150 mL gesättigte, wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 100 mL Salzsäure (1 M) und 100 mL gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Darauf wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Flashsäulenchromatographische Reinigung ergab 3.17 g (7.4 mmol, 86 %) des Diketons **106** als gelbes Öl.

R_f

= 0.30 (30 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃):

d

= 1.04 (m, 12H), 1.21 (m, 6H), 1.45 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.54 (m, 4H), 7.38 (m, 10H).

13

C-NMR (50MHz, CDCl₃):

d

= 20.7 (2C), 26.3 (2C), 34.3, 52.7 (2C), 74.4 (2C), 74.9 (2C), 81.7 (2C), 127.1 (2C), 127.2 (4C), 128.8 (4C), 138.4 (2C), 212.9 (2C).

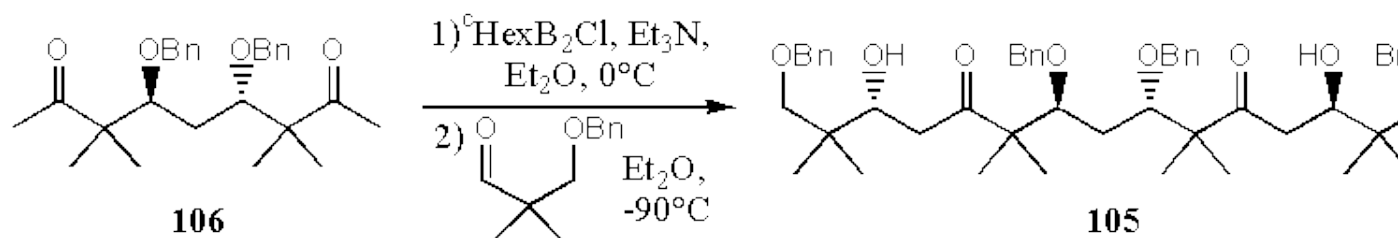
Elementaranalyse: C₂₇H₃₆O₄ (424.6):

berechnet C 76.38 H 8.55

gefunden C 76.54 H 8.34

2.3.14.

(3*R**,7*S**,9*S**,13*R**)–3,13–Dihydroxy–2,2,6,6,10,10,14,14–octamethyl–1,7,9,15–tetrabenzoyloxypentadecan (105)



Zu einer Lösung 0.320 mL (1.50 mmol) Dicyclohexylborchlorid in 2.5 mL Diethylether wurden bei 0°C 0.230 mL (2.00 mmol) Triethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei 0°C gerührt (kein Niederschlag !) und darauf mit 0.212 g (0.50 mmol) Diketon **106** in 1 mL Diethylether versetzt worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Es wurde weitere 3 h bei 0°C gerührt und anschließend auf –90°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden langsam 0.384 g (2.00 mmol) 3–Benzyloxy–2,2–dimethyl–1–propanal in 1 ml Diethylether zugegetropft. Nach 3 d bei –90°C wurde das Reaktionsgemisch in eine Lösung aus 5 mL pH7–Puffer, 5 mL Methanol und 2 mL Wasser gegossen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit 5 mL Wasserstoffperoxid (30 % in Wasser) versetzt und 3 h gerührt. Die Phase wurden getrennt und die wäßrige Phase mit *tert*–Butylmethylether (5 mal je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung ergab 0.263 g (0.325 mmol, 65 %) des Aldols **105** als Diastereomerengemisch (1,5–*anti*, *anti* : 1,5–*anti*, *syn* ca. 4:1, laut Integration der ¹³C–NMR–Signale der erzeugten Stereozentren).

R_f

= 0.66 (30 % *tert*–Butylmethylether in Pentan)

Spektroskopische Daten des Hauptdiastereomers von **105** (*anti*, *anti*):

1

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃):

d

= 0.78 (s, 6H), 0.84 (s, 6H), 1.07 (m, 6H), 1.22 (m, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.71 (br, 2H), 1.72 (m, 2H) 1.89 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.43 (m, 4H), 4.52 (m, 4H), 7.28 (m, 20H).

13

¹³C–NMR (50 MHz, CDCl₃):

d

= 19.9 (2C), 20.5 (2C), 21.2 (2C), 21.9 (2C), 34.3, 38.1 (2C), 40.7 (2C), 53.1 (2C), 72.7 (2C), 73.3 (2C), 74.6 (2C), 78.0 (2C), 81.9 (2C), 127.3 (2C), 127.4 (2C), 127.5 (2x 4C), 128.2 (4C), 128.3 (4C), 138.4 (2C), 138.5

(2C), 216.1 (2C).

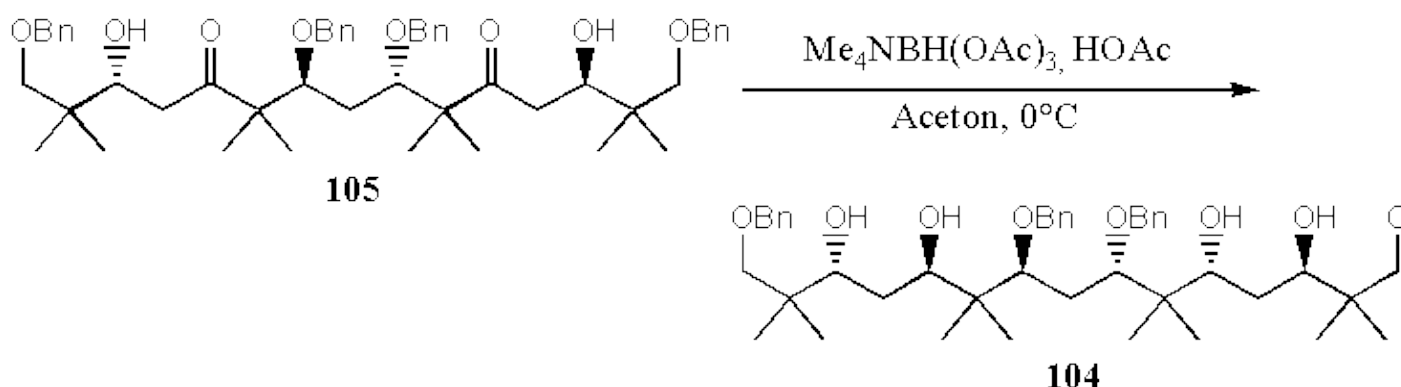
Elementaranalyse: C₅₄H₆₈O₈ (809.1):

berechnet C 75.71 H 8.47

gefunden C (75.36) H 8.23

2.3.15.

(3*R**,5*R**,7*S**,9*S**,11*R**,13*R**)–2,2,6,6,10,10,14,14–Octamethyl–1,7,9,15–tetrabenzoyloxypentadecan-
(104)



Zu einer Suspension von 7.21 g (27.4 mmol) Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid in 4 ml Aceton wurden 3.20 mL (54.8 mmol) Essigsäure gegeben und 30 min gerührt, worauf sich eine klare Lösung bildete. Es wurde auf 0°C gekühlt und 0.263 g (0.325 mmol) des Aldols **105** in 4 mL Aceton hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für eine 1 h bei 0°C gerührt und danach über 24 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Anschließend wurden 3 mL einer gesättigten, wäßrigen Natrium/Kalium–Tartrat–Lösung zugegeben, wobei eine kräftige Gasentwicklung erfolgte. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min gerührt und darauf in 40 mL einer gesättigten, wäßrigen Natriumhydrogencarbonat–Lösung gegossen. Die Phasen wurde getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (5 mal je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und nach der Zugabe von 5 mL Cyclohexan am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung ergab 0.213 g (0.262 mmol, 80 %) des Tetraols **104** (ca. 4:1 entsprechend der Diastereomerenreinheit des Eduktes) als gelbliches Harz.

R_f

= 0.26 (50 % *tert*–Butylmethylether in Pentan)

1

¹H–NMR (400 MHz, CDCl₃):

d

= 0.82 (s, 6H), 0.89 (s, 6H), 0.90 (s, 6H), 0.97 (s, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 3.33 (m, 6H), 3.67 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.47 (m, 4H), 4.65 (m, 4H), 7.30 (m, 20H).

Die Hydroxylprotonen (4H) konnten nicht detektiert werden.

C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

d

= 19.1 (2C), 19.3 (2C), 19.6 (2C), 22.4 (2C), 32.8 (2C), 33.2, 38.0 (2C), 42.8 (2C), 72.2 (2C), 73.2 (2C), 74.2 (2C), 74.5 (2C), 79.2 (2C), 83.8 (2C), 127.1 (2C), 127.3 (2C), 128.0 (4C), 128.2 (4C), 137.7 (4C), 137.8 (4C), 138.6 (2C), 138.7 (2C).

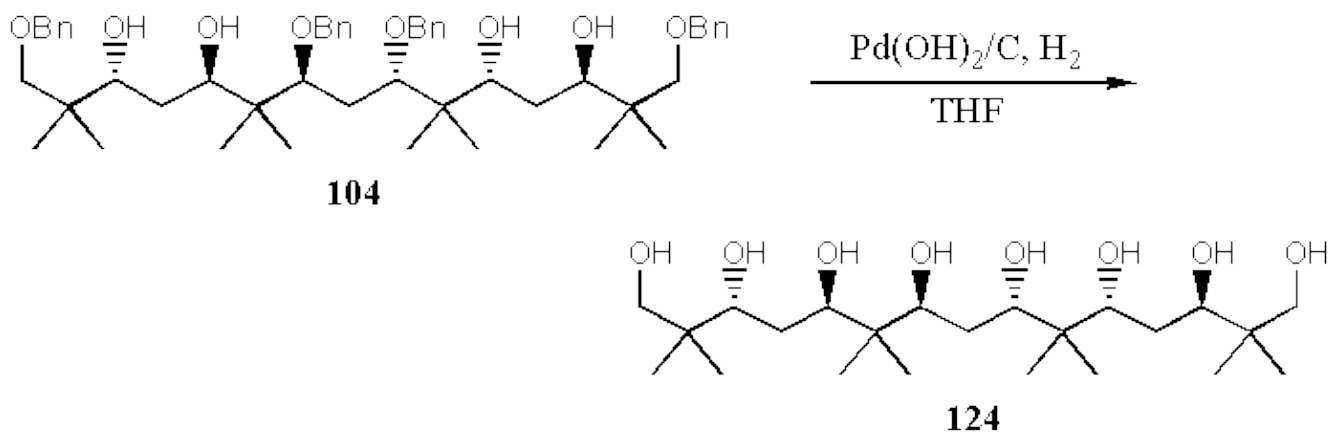
Elementaranalyse: C₅₁H₇₂O₈ (813.1):

berechnet C 75.33 H 8.93

gefunden C 75.27 H 8.93

2.3.16.

(3*R**,5*R**,7*S**,9*S**,11*R**,13*R**)-2,2,6,6,10,10,14,14-octamethylpentadecan-1,3,5,7,9,11,13,15-octaol (124)



Zu einer Lösung von 0.213 g (0.262 mmol) Benzylether **104** in 3 mL Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur eine Spatelspitze Palladiumhydroxid auf Kohle gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter 1 bar Wasserstoffatmosphäre 24 h gerührt, mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und über Kieselgur filtriert. Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergab 0.095 mg (0.210 mmol, 80 %) des Octaols **124** als gelbes Harz, das ohne weitere Reinigung für die beiden folgenden Reaktionen eingesetzt wurde.

1

H-NMR (500MHz, CH₃OD):

d

= 0.74 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.89 (s, 6H), 1.50 (m, 6H), 3.34 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 10.6, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (m, 4H).

13

C-NMR (50MHz, CH₃OD):

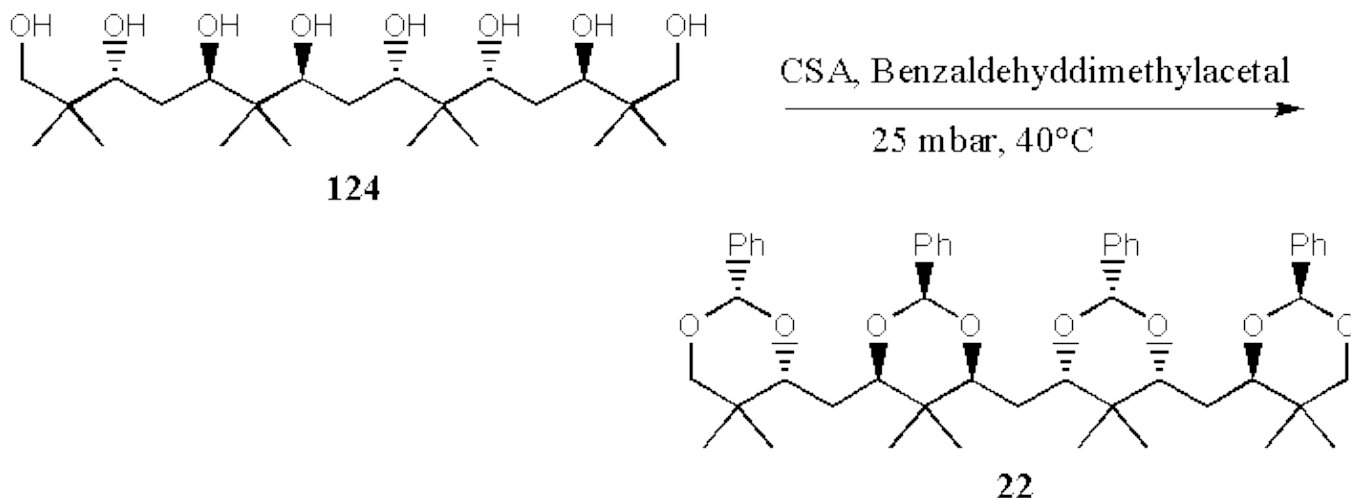
d

= 19.5 (2C), 20.1 (2C), 21.0 (2C), 21.7 (2C), 34.0 (2C), 34.1, 34.3 (2C), 41.4 (2C), 42.6 (2C), 71.0 (2C), 74.4 (2C), 74.5 (2C), 75.7 (2C).

Elementaranalyse / HRMS steht noch aus.

2.3.17.

(2*R**,4*R**,6*S**)-4-[(2*S**,4*R**)-5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-{
(2*R**,4*S**,6*R**)-6-[(2*S**,4*R**)-5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl}-5,5-dimethyl-2-phenyl-1,3-dioxan (22)



Zu einer Lösung von 0.060 g (0.074 mmol) Octaol **124** in 1 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur 0.042 g (0.28 mmol) Benzaldehyddimethylacetal und eine Spatelspitze Camphersulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h am Rotationsverdampfer bei 25 mbar auf 40°C erhitzt. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.028 g (0.034 mmol, 62 %) des diastereomerenreinen Tetrabenzylidenacetals **22** als gelbliches Öl.

R_f

= 0.32 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

d

= 0.79 (s, 6H), 0.81 (s, 6H), 0.98 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.82 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.36 (m, 12H), 7.51 (m, 8H).

13

C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

d

= 14.0 (2C), 18.7 (2C), 20.8 (2C), 21.6 (2C), 25.3, 29.4 (2C), 32.7 (2C), 35.3 (2C), 79.0 (2C), 81.3 (2C), 81.4 (2C), 82.0 (2C), 100.7 (2C), 101.5 (2C), 126.0 (4C), 126.1 (4C), 128.0 (4C), 128.1 (4C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 139.0 (2C), 139.4 (2C).

HRMS (FAB):

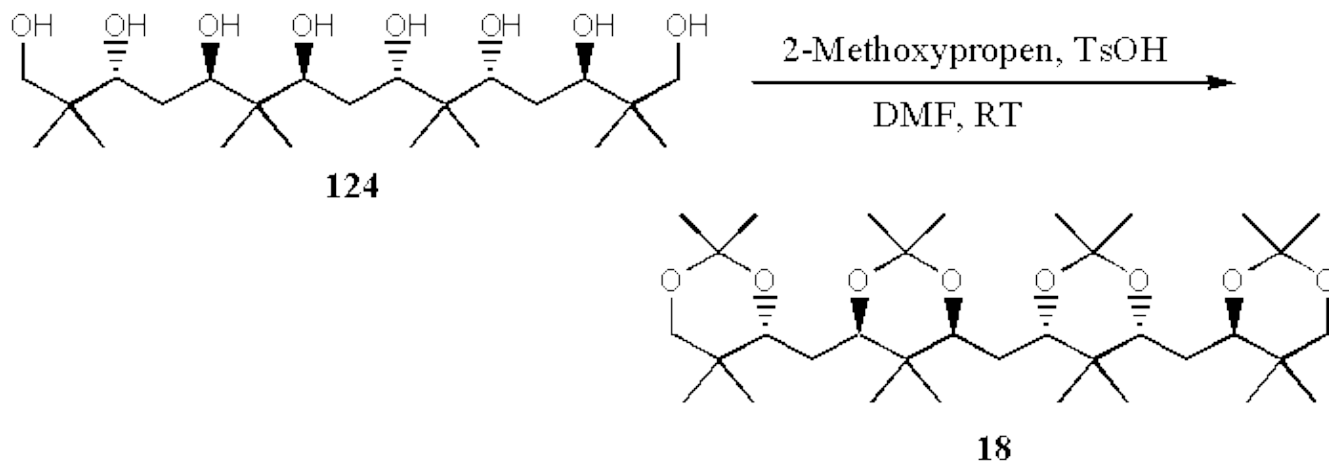
C₅₁H₆₄O₈

berechnet: 804.4601

gefunden: 804.4619

2.3.18.

(4*R**,6*S**)-2,2,5,5-Tetramethyl-4-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]-6-{
(4*S**,6*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-6-[(4*R**)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-ylmethyl]}
-1,3-dioxan-4-ylmethyl-1,3-dioxan (**18**)



Zu einer Lösung von 0.025 g (0.055 mmol) Octaol **124** in 0.5 mL Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur 0.080 g (1.1 mmol) 2-Methoxypropen und eine Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch für 15 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 10 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (5 mal je 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Flashsäulenchromatographische Reinigung (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan) ergab 0.022 g (0.036 mmol, 65 %) des diastereomerenreinen Tetraacetonides **18** als farbloses Harz.

R_f

= 0.21 (10 % *tert*-Butylmethylether in Pentan)

1

H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

d

= 0.54 (s, 6H), 0.67 (s, 6H), 0.98 (s, 6H), 1.09 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.52 (s, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.56 (s, 6H), 3.25 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 2H), 3.91 (m, 4H).

13

C-NMR (100 MHz, C₆D₆):

d

= 18.2 (2C), 18.4 (2C), 19.2 (2C), 20.5 (2C), 21.5 (2C), 21.7 (2C), 29.4 (2C), 29.5 (2C), 30.1, 30.7 (2C), 32.7 (2C), 35.3 (2C), 72.3 (2C), 73.9 (2C), 74.0 (2C), 74.4 (2C), 74.5 (2C), 98.5 (2C), 98.7 (2C).

HRMS (FAB):

$C_{35}H_{64}O_8$

berechnet ($[M + Na]^+$): N35.4601

gefunden: N35.4474

III. Literaturverzeichnis

IV. Anhang

1. Tabelle zur Strukturdatenbestimmung von (38)

Kristalldaten:

Habitus, Farbe : quaderförmig, farblos

Abmessungen: L 0.40 x 0.30 x 0.12 mm

Kristallsystem: Monoklin

Raumgruppe: $P2_1/c$, $Z = 8$ (zwei Moleküle)

Gitterkonstanten: $a = 819.9 (2) \text{ pm}$ $\alpha = 90^\circ$

$b = 2086.7 (5) \text{ pm}$ $\beta = 99.25(2)^\circ$

$c = 1018.9 (2) \text{ pm}$ $\gamma = 90^\circ$

Zellvolumen: $1720.6 (7) \times 10^{-30} \text{ m}^3$

Zellbestimmung: J5 Reflexe 14.0 bis 21.4°

Summenformel: $C_{35}H_{64}BrO_8$

Molmasse: 209.08 g/mol

$F(000)$: 848

Röntgendichte (berechnet): 1.614 Mg/m^3

Absorptionskoeffizient: $L.721 \text{ mm}^{-1}$

Datensammlung:

Diffraktometertyp: Enraf Nonius CAD4

Wellenlänge: $MoK\alpha (71.073 \text{ pm})$

Meßtemperatur: $113(2) \text{ K}$

Gemessener Θ –Bereich: J.52 bis 26.25°

Indexbereich: $-10 \leq h \leq 0$, $-25 \leq k \leq 0$, $-12 \leq l \leq 12$

Meßzeit pro Reflex: N 30 sec.

Scanmodus: ω –scans

Scanwinkel: $(0.80 + 0.49 \tan \Theta)^\circ$

Kontrollreflexe, Int.–Abfall: J Refl. alle 120 Min., 0%

Meßsoftware: CAD4 EXPRESS

Zellverfeinerung: CAD4 EXPRESS

Datenreduktion: XCAD4 (Harms, 1997)

Auswertung:

Anzahl gemessener Reflexe: 8 3701

davon symmetrieunabhängige: K460 [$R_{\text{int}} = 0.0382$]

davon beobachtete: J074 [$I > 2\sigma(I)$]

verwendete: K460

Extinktionskoeffizient: $X = 0.0063(10)$

Extinktionskorrekturformel: $F_c^* = F_c * k * [(1 + 0.001 * X * F_c^2 * \lambda^3) / \sin 2\theta]^{-1/4}$

k = overall scale factor

Absorptionskorrektur: semiempirisch aus ψ –scans

Max. und min. Transmission: H.6012 und 0.2539

Größtes e–Max. und –Min.: H.672 und $-0.991 * 10^{-30} \text{ e/m}^3$

Lösungsweg: Direkte Methoden, Differenzfouriersynthesen

Verfeinerungsmethode: Vollmatrix–Verfeinerung an F^2

Behandlung der H–Atome: Positionene berechnet, isotrope U's

Benutzte Programme: SHELXS–97 (Sheldrick, 1990)

SHELXL–97 (Sheldrick, 1997)

SHELXTL

Daten / Restraints / Parameter: K460 / 0 / 186

Gewichtungsschema: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0817P)^2 + 1.2469P]$;

$P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

Goodness-of-fit an F^2 : 1.030

R-Wert (sämtliche Daten, an F^2): $wR_2 = 0.1565$

Konventioneller R-Wert [$I > 2\sigma(I)$]: $R = 0.0571$

Bindungslängen [pm]:

Br(1)–C(1) 195.2(7)

Br(2)–C(11) 194.6(6)

O(1)–C(2) 142.0(7)

O(1)–C(5) 145.7(7)

O(2)–C(4) 141.9(7)

O(3)–C(12) 143.5(6)

O(3)–C(15) 144.6(7)

O(4)–C(14) 142.1(7)

C(1)–C(2) 148.9(8)

C(2)–C(3) 153.2(8)

C(3)–C(9) 151.1(8)

C(3)–C(8) 153.9(8)

C(3)–C(4) 155.6(8)

C(4)–C(5) 150.7(8)

C(11)–C(12) 149.4(8)

C(12)–C(13) 153.6(8)

C(13)–C(19) 152.6(8)

C(13)–C(18) 152.7(7)

C(13)–C(14) 154.7(8)

C(14)–C(15) 151.6(8)

Bindungswinkel [°]:

C(2)–O(1)–C(5) 108.9(4)

C(12)–O(3)–C(15) 109.1(4)

C(2)–C(1)–Br(1) 112.6(4)

O(1)–C(2)–C(1) 110.7(5)

O(1)–C(2)–C(3) 106.2(5)

C(1)–C(2)–C(3) 114.5(5)

C(9)–C(3)–C(2) 112.6(5)

C(9)–C(3)–C(8) 110.9(5)

C(2)–C(3)–C(8) 112.5(5)

C(9)–C(3)–C(4) 113.0(5)

C(2)–C(3)–C(4) 98.9(5)

C(8)–C(3)–C(4) 108.4(5)

O(2)–C(4)–C(5) 107.5(5)

O(2)–C(4)–C(3) 112.1(5)

C(5)–C(4)–C(3) 102.8(5)

O(1)–C(5)–C(4) 106.4(5)

C(12)–C(11)–Br(2) 112.2(4)

O(3)–C(12)–C(11) 109.5(5)

O(3)–C(12)–C(13) 104.3(4)

C(11)–C(12)–C(13) 115.7(5)

C(19)–C(13)–C(18) 109.9(5)

C(19)–C(13)–C(12) 112.5(5)

C(18)–C(13)–C(12) 111.8(5)

C(19)–C(13)–C(14) 108.9(5)

C(18)–C(13)–C(14) 113.9(5)

C(12)–C(13)–C(14) 99.5(4)

O(4)–C(14)–C(15) 108.0(5)

O(4)–C(14)–C(13) 112.2(5)

C(15)–C(14)–C(13) 102.5(4)

O(3)–C(15)–C(14) 106.6(5)

Torsionswinkel [°]:

C(5)–O(1)–C(2)–C(1) 148.5(5)

C(5)–O(1)–C(2)–C(3) 23.7(6)

Br(1)–C(1)–C(2)–O(1) 70.8(6)
Br(1)–C(1)–C(2)–C(3) –169.3(4)
O(1)–C(2)–C(3)–C(9) –157.9(5)
C(1)–C(2)–C(3)–C(9) 79.7(7)
O(1)–C(2)–C(3)–C(8) 75.9(6)
C(1)–C(2)–C(3)–C(8) –46.5(7)
O(1)–C(2)–C(3)–C(4) –38.4(5)
C(1)–C(2)–C(3)–C(4) –160.8(5)
C(9)–C(3)–C(4)–O(2) 42.5(7)
C(2)–C(3)–C(4)–O(2) –76.8(6)
C(8)–C(3)–C(4)–O(2) 165.9(5)
C(9)–C(3)–C(4)–C(5) 157.6(5)
C(2)–C(3)–C(4)–C(5) 38.4(6)
C(8)–C(3)–C(4)–C(5) –79.0(6)
C(2)–O(1)–C(5)–C(4) 2.2(7)
O(2)–C(4)–C(5)–O(1) 92.1(6)
C(3)–C(4)–C(5)–O(1) –26.4(6)
C(15)–O(3)–C(12)–C(11) –151.5(5)
C(15)–O(3)–C(12)–C(13) –27.1(6)
Br(2)–C(11)–C(12)–O(3) –65.9(6)
Br(2)–C(11)–C(12)–C(13) 176.6(4)
O(3)–C(12)–C(13)–C(19) –74.6(6)
C(11)–C(12)–C(13)–C(19) 45.7(7)
O(3)–C(12)–C(13)–C(18) 161.2(5)
C(11)–C(12)–C(13)–C(18) –78.5(7)
O(3)–C(12)–C(13)–C(14) 40.5(5)
C(11)–C(12)–C(13)–C(14) 160.8(5)
C(19)–C(13)–C(14)–O(4) –165.1(5)
C(18)–C(13)–C(14)–O(4) –42.0(7)

C(12)–C(13)–C(14)–O(4) 77.0(5)

C(19)–C(13)–C(14)–C(15) 79.2(6)

C(18)–C(13)–C(14)–C(15) –157.7(5)

C(12)–C(13)–C(14)–C(15) –38.6(6)

C(12)–O(3)–C(15)–C(14) 1.6(7)

O(4)–C(14)–C(15)–O(3) –94.4(6)

C(13)–C(14)–C(15)–O(3) 24.2(6)